

Г.Н. БЕЛЬСКАЯ¹, д.м.н., профессор, Н.В. ПИЗОВА², д.м.н., профессор, М.А. СОКОЛОВ³, И.А. ИЗМАЙЛОВ³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

² Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России

³ «Фарм-Синтез», Москва

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

НА ТЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и переносимости препарата Целлекс при лечении больных с церебральным инсультом. **Материал и методы.** В двух многоцентровых исследованиях, проводимых российскими клиническими центрами, приняли участие 178 и 480 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Первое из исследований было сравнительным открытым с включением 146 (82%) пациентов с ишемическим инсультом и 32 (18,0%) – с геморрагическим инсультом в возрасте от 35 до 80 лет. Второе было двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным, в котором больные ишемическим инсультом получали Целлекс либо плацебо на фоне базовой терапии.

Результаты и заключение. Так, выявлено достоверное ($p < 0,05$) опережение регресса парезов (по шкале NIHSS) в группе Целлекс уже к 6-м суткам наблюдения, по сравнению с контрольной группой. Оценка результатов лечения у больных с тотальной афазией показала, что при приеме Целлекса значение средних значений Опросника речи в 3 раза ($p < 0,05$) превышало соответствующий уровень группы контроля. У больных, получавших Целлекс, результат теста ИПК увеличился на 24%, тогда как в контрольной группе – только на 14,8% ($p < 0,01$). В результате проведенной терапии в группе больных, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и когнитивных расстройств. На основании полученных данных Целлекс рекомендован к применению при ОНМК.

Ключевые слова: острые нарушения мозгового кровообращения, Целлекс.

G.N. BELSKAYA¹, N.V. PIZOVA², M.A. SOKOLOV³, I.A. IZMALOV³

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk

² Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

³ Farm-Sintez CJSC, Moscow

NEUROPROTECTION INFLUENCE ON COURSE OF CEREBRAL STROKE

Objective. To evaluate clinical efficacy and tolerability of cellex in the treatment of patients with cerebral stroke. **Material and methods.** In 2 multi-center researches of Russian clinical sites were involved 178 and 480 patients with acute disturbance of cerebral blood circulation (ADCBC), respectively. The first research was comparative with open inclusion of 146 (82%) patients with ischemic stroke and 32 (18%) – with hemorrhagic stroke at the age of 35-80. In the second research, which was double-blind, placebo controlled, randomized, patients with ischemic stroke got Cellex or placebo during the standard base therapy. **Results and conclusion.** Thus, a statistically significant ($p < 0,05$) advance of paresis regression (by NIHSS scale) was noted in the Cellex group by the 6th day of observation as compared to the control group. Evaluation of therapy results in patients with total aphasia showed that the value of the mean Questionnaire speech values after Cellex administration ($p < 0,05$) exceeded the respective control group level by 3 times. In patients who administered Cellex the IPC test result increased by 24%, whereas in the control group – only by 14.8% ($p < 0,01$). The research showed that in group of the patients under prescription of Cellex marked authentically better result with regress of movement, visual, speech and cognitive disorders.

Keywords: acute disturbance of cerebral blood circulation, Cellex.

Острые нарушения мозгового кровообращения, несмотря на быстрое развитие ангионеврологии, продолжают оставаться актуальной медико-социальной проблемой как в России, так и во всем мире. Инсульт является одной из ведущих причин смертности; выжившие же больные в 80% случаев становятся инвалидами [1–4].

Высокая степень инвалидизации больных обусловлена возникшим вследствие инсульта неврологическим дефицитом: у 80–90% больных выявляется гемипарез, в 40–50% случаев отмечаются сенсорные расстройства, у 7–15% пациентов – симптоматическая эпилепсия [1–5]. Частота когнитивных нарушений достигает 68% с последующей трансформацией в деменцию в 26% случаев

[5–7]. Достаточно частым симптомом, ухудшающим качество жизни больных, их социальную адаптацию, затрудняющим реабилитационные мероприятия, является афазия (20–38% больных) [8–10].

Стойкий неврологический дефицит объясняется поражением головного мозга при инсульте, приводящем к запуску патобиохимического ишемического каскада, вызывающего лактат-ацидоз, внутриклеточное накопление ионов кальция, глутаматную эксайтотоксичность, активизацию протеолиза и апоптоза. Возникающая в ответ на повреждение мозга нейропластическая компенсаторная реакция (ангио-, нейро-, синаптогенез) является недостаточной для восстановления утраченных функций [11–12].

В связи с этим крайне важным в лечении больных инсультом является, помимо первичной и вторичной нейропротекции, терапия, направленная на активацию репаративных процессов нервной ткани, для обеспечения компенсации нарушенных функций [4, 11–16].

Особый интерес представляют пептидные препараты, обладающие нейропротективными и репаративными свойствами, оказывающие многостороннее действие на головной мозг, что обеспечивает их высокую эффективность в условиях малой концентрации в организме [3–7, 12].

Именно такими свойствами обладает современный отечественный препарат Целлекс, представляющий собой органоспецифический средне- и высокомолекулярный белково-пептидный комплекс с массой протеинов от 10 до 250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани свиней. В его состав входит более 1 200 сигнальных белков и пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов. Препарат обладает первичным нейропротективным действием, снижая избыток возбуждающих аминокислот, а также вторичным нейропротективным действием благодаря наличию в составе сигнальных молекул. Это ведет к конкурентному ингибированию сигналов к апоптозу, которое в свою очередь обеспечивает сохранение нейронов и глии в зоне пенумбры, торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека [11].

Целлекс обладает также прямым нейрорепаративным действием, которое проявляется в стимуляции экспрессии нейрональных генов, миграции стволовых клеток мозга и нейробластов к очагу повреждения, восстанавливая тем самым регенеративный потенциал клеток за счет наличия органоспецифических сигнальных белков – факторов роста, факторов дифференцировки нервных клеток и регуляторных пептидов.

Прямое репаративное действие Целлекса на нейрональном и глиальном клеточном уровне доказано в наглядных экспериментах на лабораторных животных в моделях острого ишемического повреждения мозга методом фотоиндуцированного тромбоза, в клеточных культурах нейронов мозжечка на модели глутаматной эксайтотоксичности, гипоксии мозга [11].

Данные, полученные в ходе лабораторно-экспериментальных исследований, послужили основанием для проведения сравнительного многоцентрового открытого клинического исследования, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности применения Целлекса на фоне базисной терапии у больных с ОНМК в остром и раннем восстановительном периодах инсульта и определение влияния препарата на динамику и сроки восстановления нарушенных функций, показатели выживаемости и инвалидизации.

МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ

В первое исследование, проведенное в 6 российских клинических центрах, были включены 178 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет, госпитализированные в течение первых суток от начала ОНМК, из которых у 146

(82,0%) больных был диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 32 (18,0%) – геморрагический инсульт (ГИ). Диагноз инсульта устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10, подтверждался данными КТ или МРТ головного мозга.

Критериями исключения были: крайне тяжелое состояние пациента с уровнем сознания ниже 5 баллов по шкале комы Глазго; наличие противопоказаний к препарату Целлекс; имеющееся в анамнезе указание на анафилактические реакции на препараты белковой природы; наличие злокачественных новообразований; острых и/или хронических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации.

Все больные были разделены (методом рандомизации) на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, характеру инсульта, сосудистому бассейну: 88 (49,4%) из них получали Целлекс на фоне унифицированной базисной терапии (основная группа), 90 (50,6%) больных контрольной группы получали только базисную терапию. При этом средние значения по шкале NIHSS в группе больных, леченных Целлексом, были на 20% выше, что указывает на изначально большую степень тяжести состояния пациентов, чем в контрольной группе.

Целлекс вводился по 0,1 мг 1 раз в сутки подкожно первые 10 дней и с 21-х по 27-е сутки заболевания при тяжести пациента по шкале комы Глазго не ниже 12; по 0,2 мг 1 раз в сутки подкожно первые 10 дней и по 0,1 мг 1 раз в сутки подкожно с 21-х по 27-е сутки заболевания при тяжести пациента по шкале комы Глазго не выше 12.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании данных клинического, лабораторного, инструментального, КТ- или МРТ-исследования пациентов обеих подгрупп в сравнении с данными, полученными у пациентов контрольной группы. Степень выраженности неврологической симптоматики определялась по шкале инсульта NIHSS на 1, 3, 6, 10, 21 и 28-е сутки наблюдения. Состояние высших корковых функций определялось с помощью теста «Информация – память – концентрация внимания». Для оценки переносимости Целлекса регистрировались нежелательные явления в течение всего периода исследования.

Также проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное мультицентровое (в 8 российских клинических центрах) клиническое исследование эффективности препарата Целлекс в лечении больных с ишемическим инсультом.

Исследование проведено в соответствии с действующими регуляторными нормами Российской Федерации, правилами Надлежащей клинической практики и этическими принципами Хельсинкской декларации (1964, в последней редакции).

В исследование было отобрано 480 больных с подтвержденным КТ/МРТ диагнозом ИИ, установленным в соответствии с критериями МКБ-10, госпитализированных в течение первых 48 часов с момента развития заболевания. Возраст больных составил: мужчин – 35–80 лет, женщин – 45–80 лет. Уровень сознания по суммарной Шкале Комы Глазго – 9 баллов и более; индекс по шкале

Карновского – 20 баллов и выше; по шкале инсульта NIHSS в разделах 1a + 1b + 1c – в сумме 4 балла и меньше.

Критерии исключения были аналогичными предыдущему исследованию.

Тестирование пациентов осуществлялось в 1, 3, 6, 15 и 21-е сутки госпитализации с использованием общепринятых шкал: суммарной шкалы комы Глазго и шкалы Карновского, шкалы Инсульта (NIHSS), теста «Информация – память – концентрация внимания» (ИПК), опросника речи, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Мока-тест) и краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Все пациенты были распределены в сопоставимые 2 группы: Целлекс (получающие препарат Целлекс, n = 240) и Контроль (получающие плацебо, n = 240).

Препарат Целлекс (либо плацебо) вводился на фоне стандартной базовой терапии по 0,1 мг (1 мл) подкожно один раз в сутки, утром или днем, в течение 10 дней, начиная с первого дня госпитализации.

Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием программного обеспечения SPSS 18.0, Microsoft Excel 2010 и Microsoft Access 2010. Использованы методы вариационного и корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Оценка достоверности различий (p) между группами наблюдения проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам: критерий Манна – Уитни (MW), критерий χ^2 . Для корреляционного анализа использованы критерии Пирсона (r) и Спирмена (R). Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

К окончанию 4-недельного исследования под наблюдением осталось 166 больных. Четыре пациента было выведено из исследования по следующим причинам: метастатическое поражение мозга, алкогольный делирий, оперативное лечение по поводу внутримозговой гематомы, перевод в другой стационар. Восемь пациентов умерло, из которых 3 больных – контрольной группы и 5 – основной. Причинами смерти больных контрольной группы были: тромбоэмболия легочной артерии (1 человек), острый инфаркт миокарда (1 человек), отек мозга (1 человек). В группе больных, получавших Целлекс, смерть наступила вследствие опухоли головного мозга (1 человек), нарастающего отека мозга к 3-м суткам заболевания (1 человек); у 3 пациентов, поступивших в тяжелом состоянии, отмечалось нарастание общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на фоне декомпенсации сопутствующей патологии (в одном случае – сахарный диабет и мерцательная аритмия, у одного больного – полиорганная недостаточность на фоне хронического алкоголизма, у одного пациента – прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности).

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о достоверном ($p < 0,05$) снижении количества баллов по шкале NIHSS в основной группе к 6, 10, 21 и 28-м суткам наблюдения. При этом отмечена динамика значений с достоверным опережением регресса неврологического дефицита у больных, получавших Целлекс, по сравнению с контрольной группой: от 1-х суток к 3-м, от 3-х суток к 6-м, от 6-х суток к 10-м, от 10-х суток к 21-м и от 21-х суток к 28-м, независимо от исходных значений.

При сравнении полученных результатов, в зависимости от тяжести заболевания, группа, в которой применялся Целлекс (основная), достоверно отличалась от контрольной ускоренным регрессом неврологических расстройств: зрительных – к 3-м и 6-м суткам при легкой степени тяжести инсульта ($p < 0,006$ и $p < 0,03$ соответственно); афатических – к 3-м суткам ($p < 0,04$), атактических – к 10-м суткам ($p < 0,005$), чувствительных – к 21-м и 28-м суткам ($p < 0,04$ и $p < 0,03$ соответственно) у пациентов с инсультом средней степени тяжести; нарушения высших корковых функций по тесту «Информация – память – концентрация внимания» – к 3-м суткам ($p < 0,05$), нарушения сознания – к 6-м и 10-м суткам ($p < 0,03$ и $p < 0,04$ соответственно) при тяжелом течении инсульта.

Аналогичные тенденции опережения регресса неврологической симптоматики выявлены в группе, леченной Целлексом, при сопоставлении с контрольной группой, по характеру инсульта. У больных с ИИ улучшились результаты тестирования по шкале NIHSS к 21-м и 28-м суткам ($p < 0,05$ и $p < 0,02$ соответственно); у больных с тяжелым ГИ динамика в основной группе достоверно отличалась по регрессу зрительных нарушений к 6, 10, 21 и 28-м суткам ($p < 0,03$, $p < 0,03$, $p < 0,04$, $p < 0,04$ соответственно). Применение дисперсионного анализа подтвердило достоверность различий изменений клинического балла по NIHSS у пациентов с тяжелым ИИ и ГИ по темпу регресса неврологического дефицита в основной группе к 21-м и 28-м суткам ($p < 0,02$ и $p < 0,005$, соответственно). Кроме того, отмечено, что восстановление когнитивных функций по тесту «Информация – память – концентрация внимания» достоверно лучше проходило у больных, лечившихся Целлексом ($p < 0,05$).

Существенной разницы эффективности Целлкса, в зависимости от его дозы (0,1 и 0,2 мг/мл), выявлено не было.

И врачами, и пациентами отмечена хорошая переносимость препарата Целлекс. Анализ полученных результатов показал, что за весь 10-дневный курс применения Целлкса, независимо от степени тяжести, характера, локализации инсульта, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Тщательный экспертный анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования 5 умерших пациентов, получавших Целлекс, не выявил связи этих серьезных нежелательных явлений с приемом препарата. Данные исходы были обусловлены изначальной тяжестью состояния больных, обусловленной как проявлением основного заболевания, так и декомпенсацией соматической патологии.

В результате проведенного исследования в лечении больных в остром периоде как ИИ, так и ГИ, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, получены убедительные результаты об эффективности и безопасности Целлекса в дозах 0,1 и 0,2 мг/мл.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование 480 больных доля мужчин составила 57,1%, женщин – 42,9%. Число больных с инсультом легкой степени тяжести составило 48,3%, средней тяжести – 43,5%, тяжелой – 8,2%.

При сравнении показателей группы «Целлекс» и группы «Контроль» к 21-м сут. заболевания были выявлены значимые отличия по медианам большинства показателей. Особого внимания заслуживает суммарный балл и показатель «Движение» шкалы инсульта, поскольку преимущественно они отражают степень инвалидизации больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Следует отметить, что в ходе исследования выявлен следующий феномен: как правило, наиболее значимые различия показателей между группами характерны для более тяжелого течения заболевания.

Так, несмотря на то что медианы суммарного балла шкалы инсульта во всей выборке больных снизились в течение периода наблюдения в равной степени в обеих группах, без статистически значимых межгрупповых отличий, в случае тяжелого течения инсульта значение данного показателя у больных группы «Целлекс» было статистически значимо ниже такового в группе «Контроль» начиная с 6-х сут. заболевания (табл. 1 и 2).

Аналогичная закономерность прослежена в отношении выраженности параличей (рис. 1а, б).

Сравнение динамики средних значений теста «Опросник речи» у больных с выраженными речевыми нарушениями (от 2 до 10 баллов) показало значимое, по сравнению с исходным уровнем, его возрастание в обеих группах. При этом у пациентов, принимавших Целлекс, значение этого показателя начиная с 3-х сут. было выше, чем в контрольной группе, а на 21-е сут. значение показателя опросника речи у пациентов группы «Целлекс» было на 20% выше, чем в группе «Контроль» (рис. 2).

Оценка средних значений данного теста у больных с тотальной афазией (0–1 балл до лечения) показала, что у пациентов, принимавших Целлекс, значение данного показателя уже на втором визите (6-е сут.) в 3,5 раза превышало соответствующий уровень в группе контроля, сохраняя на 21-е сут. достигнутое преимущество (в 3 раза выше по сравнению с контролем, $p < 0,05$) (рис. 3).

Анализируя данные, полученные при исследовании, можно констатировать, что у большинства больных в начале заболевания ИИ установлено когнитивное снижение. Психометрическая оценка динамики когнитивного статуса у наблюдаемых нами больных ИИ выявила достоверное увеличение показателей по всем использованным шкалам: MMSE, ИПК, MoCA-тесту. Было констатировано улучшение показателей слуховой памяти, ориентации



ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!



Что бы назначили Вы,
если бы инсульт случился
с Вашими близкими?

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА
ВОССТАНОВЛЕНИЯ
УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ***

Патент на изобретение №2428196.
Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 сентября 2011г. Срок действия патента истекает 01 июля 2030 г.

АО «Фарм-Синтез»
121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134,
тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34, e-mail: info@pharm-sintez.ru

*Инструкция
РУ ЛП-001593 от 20.12.2011

www.pharm-sintez.ru

Таблица 1. Динамика суммарного балла шкалы инсульта в общей выборке, Me (Q25; Q75)¹, баллы

День наблюдения	Контроль (n = 240)	Целлекс (n = 240)	p ²
1	6,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 11,0)	0,0799
3	5,0 (4,0; 8,0)	6,0 (3,0; 9,0)	0,2506
6	5,0 (7,0; 25,0)	4,0 (3,0; 9,0)	0,7456
15	3,0 (1,0; 6,0)	3,0 (1,0; 5,0)	0,8711
21	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	0,4037

Примечания:

¹ Me (Q25; Q75) – медиана, нижний и верхний квантили.² U-критерий Манна – Уитни.**Таблица 2.** Динамика суммарного балла шкалы инсульта при инсульте тяжелой степени, Me (Q25; Q75)¹, баллы

День наблюдения	Контроль (n = 16)	Целлекс (n = 22)	p ²
1	17,0 (15,5; 21,0)	16,5 (16,0; 18,0)	0,5881
3	16,0 (15,0; 20,0)	16,0 (15,0; 17,0)	0,3006
6	14,5 (11,0; 18,0)	10,0 (9,0; 14,0)	0,0199 *
15	13,0 (10,0; 18,0)	8,0 (5,0; 10,0)	0,0046 *
21	12,0 (7,5; 18,0)	8,0 (3,0; 9,0)	0,0052 *

Примечания:

¹ Me (Q25; Q75) – медиана, нижний и верхний квантили.² U-критерий Манна – Уитни.

* p < 0,05.

во времени, уровня внимания и способности выполнять задания как у всей когорты больных, так и в каждой из групп в отдельности. У больных обеих групп отмечено достоверное сокращение времени выполнения заданий, что свидетельствует об улучшении внимания и скорости мышления на протяжении периода наблюдения. Сравнение динамики среднего значения теста ИПК у 245 больных с инсультом легкой и средней тяжести, без афатических расстройств, показало существенное, по сравнению с исходным уровнем, нарастание баллов по данной шкале. Отмечено, что у больных, получавших Целлекс,

результат теста ИПК увеличился на 24%, составив 31,1 балла, тогда как в контрольной группе – только на 14,8% – до 28,8 балла, что было достоверно ниже (p < 0,01), чем у больных группы «Целлекс». Аналогичные результаты как для всей выборки, так и для отдельных подгрупп, выделенных в зависимости от степени тяжести ИИ, были получены и при тестировании MMSE. Усредненный показатель Монреальской шкалы к 21-м сут. заболевания претерпел статистически значимую положительную динамику в каждой из групп больных ИИ. Вместе с тем прирост суммарного балла MoCA-теста в группе «Целлекс» к окончанию периода наблюдения был достоверно больше, чем в группе «Контроль». Так, у пациентов, принимавших Целлекс, значение этого показателя на 21-е сут. заболевания составило 26,99 балла, что достоверно выше (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой – 25,69 балла.

Сравнение степени изменений показателей групп больных с инсультом, в зависимости от времени начала терапии, выявило, что при более раннем начале введения Целлкса результаты лечения существенно лучше. Так, к 21-м сут. наблюдения в группе «Целлекс» была более выражена положительная динамика большинства параметров, о чем свидетельствовали достоверные (p < 0,05) различия показателей следующих шкал: NIHSS (общий балл, Движение, Чувствительность, Речь); ИПК (суммарный балл, концентрация, воспроизведение); опросника речи; MoCa-теста; MMSE.

Анализ безопасности показал, что нежелательных явлений у больных, включенных в исследование, в течение всего срока наблюдения в рамках данного протокола отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать заключение, что в результате проведенных многоцентровых клинических исследований получены убедительные данные об эффективности и безопасности препарата Целлекс при ОНМК. Применение Целлкса при ИИ и ГИ, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, приводит к выраженному регрессу общемозговой и очаговой неврологической симптоматики с достоверной положительной динамикой. Лучшие

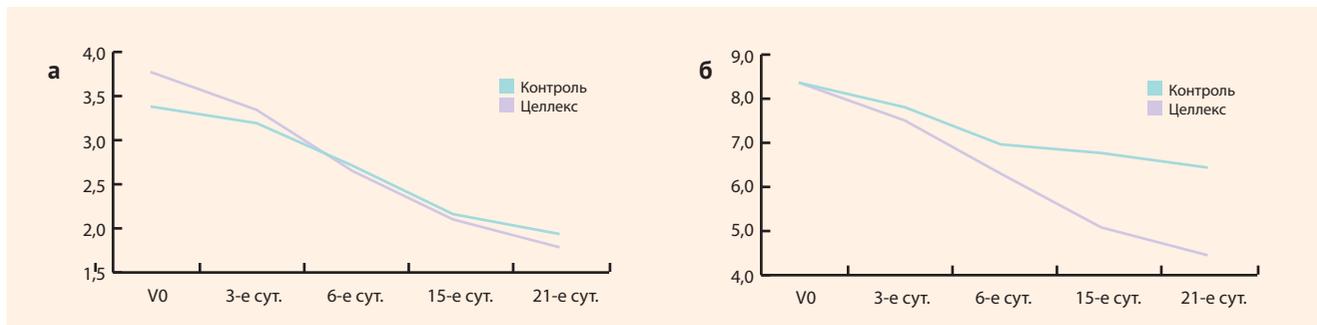
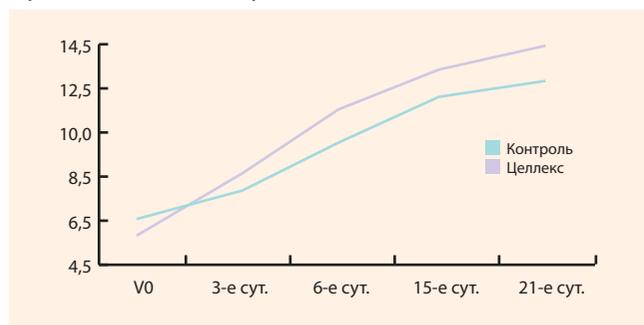
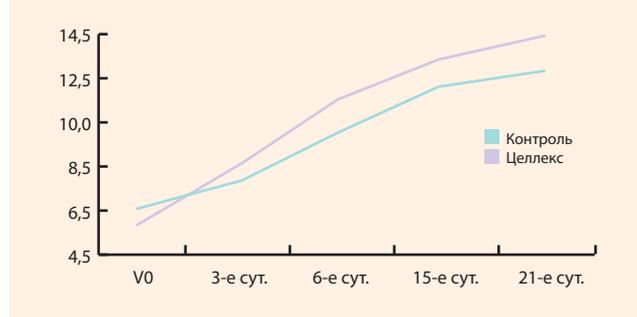
Рисунок 1. Динамика среднего балла по NIHSS (двигательные нарушения) от V0 (нулевой визит, 1-е сут.) к 21-м суткам лечения (p < 0,01): а – вся выборка (n = 480); б – выборка «тяжелый инсульт» (n = 39)

Рисунок 2. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с выраженными речевыми нарушениями (2–10 баллов; n = 24)



результаты терапии достигнуты при раннем назначении препарата. В ходе исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата Целлекс, а также каких-либо побочных реакций не выявлено, что свидетельствует о его безопасности при использовании в исследуемых дозах. На основании полученных

Рисунок 3. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с тотальной афазией (n = 38; p < 0,05)



данных подкожное введение Целлекса в дозах 0,1 и 0,2 мг/мл рекомендовано к применению при ОНМК. В настоящее время препарат зарегистрирован в качестве лечебного средства для пациентов с ОНМК в остром и раннем восстановительном периодах заболевания в составе комплексной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001./ Gusev E.I., Skvortsova V.I. Brain ischemia. M., 2001
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации 2008–2013 гг. Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушение мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». Сборник статей. Пятигорск. 2010. С. 130–137./ Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Complex of measures to improve medical assistance to patients with vascular diseases in the Russian Federation 2008–2013. Materials of the Russian Scientific and Practical Conference "Cerebrovascular disturbance: diagnostics, prevention, therapy". A collection of articles. Pyatigorsk. 2010. P. 130–137.
- Скворцова В.И. Лечение ишемического инсульта. РМЖ, 2008, 108(11): 62–66./ Skvortsova V.I. Therapy of ischemic stroke. *RMZ*, 2008, 108 (11): 62–66.
- Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*, 2013, 2(30): 46–52./ Stakhovskaya L.V., Romyantseva S.A., Silina E.V., Belskaya G.N., Chefranova Z.Y., Novikova L.B., Popov D.V. Therapy of ischemic carotid stroke from positions of evidence-based medicine (results of multi-center double blind randomized placebo-controlled clinical study). *Lechebnoye delo: nauchno-praktichesky terapevtichesky zhurnal*, 2013, 2 (30): 46–52.
- Левин О.С., Усольцева Н.И. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. РМЖ, 2009, 4: 20–24./ Levin O.S., Usoltseva N.I. Cognitive disturbances at an early restorative period of the ischemic stroke. *RMZ*, 2009, 4: 20–24.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 2: 1–9./ Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Stroke and cognitive disturbances. *Neurologia, neuropsychiatria, psikhosomatika*, 2011, 2: 1–9.
- Пизова Н.В. Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2013, 2: 56–61./ Pizova N.V. Peculiarities of cognitive disturbances after stroke: diagnostics and therapeutic approaches. *Neurologia, neuropsychiatria, psikhosomatika*, 2013, 2: 56–61.
- Starostzik C. After stroke and other brain lesions. Options in aphasia. *M.M.W. Fortschr. Med.*, 2013 May 2, 155(8): 18–20.
- Fuentes B. Dirz – Tejedor A. Stroke units many questions? Some answers. *International J. Stroke*, 2009, 14: 28–37.
- Henon H, Durieu I. Influence of pre-stroke on early and delayed mortality in stroke patients. *J. Neurology*, 2003, 250(1): 10–16.
- Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии, вып. 2: Инсульт*, 2010, 110(9): 52–56./ Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. Cellex effect on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal cerebral cortex. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii*, issue 2: *Insult*, 2010, 110 (9): 52–56.
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. *Фарматека*, 2014, 9: 1–5./ Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Metabolic therapy in management of the ischemic stroke patient. *Farmateka*, 2014, 9: 1–5.
- Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(5): 33–37./ Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobiev A.A., Gorozha E.N., Butorakina T.L., Sokolov M.A. Izmaylov I.A. Cognitive disturbances at stroke: possibilities of drug correction. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2016, 116 (5): 33–37.
- Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(1): 40–44./ Kovalenko A.V., Safronova M.N. Effect of Cellex on restoration of cognitive and speech disturbances at the acute period of stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 115 (1): 40–44.
- Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 114(5): 22–26./ Pizova N.V., Sokolova M.A., Izmailov I.A. Cellex in therapy of patients with acute cerebrovascular accident: results of multi-center comparative open clinical study. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 114 (5): 22–26.
- Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*, 2015, 13: 17–20./ Belskaya G.N., Krylova L.G. Effect of Cellex on dynamics of speech disorders in acute period of ischemic stroke. *Farmateka*, 2015, 13: 17–20.