



ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

р е ц е н з и р у е м ы й ж у р н а л

# ФАРМАТЕКА

Д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й

КАРДИОЛОГИЯ / НЕВРОЛОГИЯ

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media



13 [306]  
2015



bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

**ВЛИЯНИЕ ЦЕЛЛЕКСА  
НА ДИНАМИКУ  
РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ  
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ  
ИШЕМИЧЕСКОГО  
ИНСУЛЬТА**

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

## ВЛИЯНИЕ ЦЕЛЛЕКСА НА ДИНАМИКУ РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Г.Н. Бельская, Л.Г. Крылова

Кафедра неврологии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

В статье рассмотрены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного мультицентрового клинического исследования эффективности препарата Целлекс (белково-пептидный комплекс из эмбриональной ткани головного мозга свиней) в лечении больных в остром периоде ишемического инсульта. В исследовании приняли участие 480 пациентов, получавших Целлекс либо плацебо на фоне стандартной комплексной терапии. Установлено, что применение Целлекса в остром периоде ишемического инсульта приводит к достоверному снижению балла по шкале инсульта (NIHSS) в сфере речевых нарушений, восстановлению речи по шкале «Опросник речи»: прирост балла более чем на 15% по сравнению с группой контроля, а для пациентов с грубыми речевыми нарушениями – в 3 раза. Таким образом, данные сравнения динамики баллов, полученные при использовании международных клинических шкал, позволили сделать выводы о достаточно высокой эффективности препарата Целлекс в остром периоде инфаркта мозга. Применение Целлекса приводит к значительному увеличению объема восстановления утраченных речевых функций у всех групп пациентов, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, инфаркт мозга, расстройства речи, Целлекс

The article describes the results of a double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center clinical trial of the efficacy of Cellex (protein-peptide complex from porcine fetal brain tissue) in the treatment of patients with acute ischemic stroke. The study involved 480 patients who received either Cellex or placebo with standard combination therapy. It was found that the use of Cellex in acute ischemic stroke resulted in a significant decrease in NIH Stroke Scale (NIHSS) in the area of speech disorders, restoration of speech on the scale «speech questionnaire»: increase in score by more than 15% compared with the control group, and the 3-fold increase in patients with serious speech disorders. Therefore, the comparative assessment of the score dynamics using international clinical scales has led to the conclusion of sufficiently high efficacy of Cellex in early periods after acute cerebral infarction. Cellex application results in a significant increase in the recovery of lost speech functions in all groups of stroke patients, especially in moderate and severe stroke.

**Key words:** ischemic stroke, cerebral infarction, speech disorder, Cellex

### Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляют собой важнейшую медико-социальную проблему, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех ее причин и составляет 3,2 на 10 тыс. населения, при этом треть заболевающих инсультом – люди трудоспособного возраста [1–3]. После инсульта 70–80% больных становятся инвалидами, примерно 20–30% из них нуждаются в постоянном постороннем уходе. Ограничения в повседневной жизни и трудовой сфере у больных инсультом возникают вследствие развившегося неврологического дефицита: гемипарез в остром периоде инсульта выявляется у 80–90% больных, в 40–50% случаев отмечаются сенсорные расстройства, у 7–15% пациентов – эпилептические припадки [5, 6].

Частота когнитивных нарушений у больных, перенесших церебральный инсульт, достигает 68%, из них трансформация в деменцию в последующем происходит в 26% случаев. Нарушения высших мозговых функций достаточно часто проявляются афазией, которая наблюдается у 20–38% больных [4, 7–9]. В резидуальном периоде инсульта после длительного (до 2 лет) восстановления в 17,5% случаев наблюдаются в различной степени выраженные моторная, сенсорная, реже сенсомоторная и другие виды афазий, которые могут быть изолированными (у 4% больных), но чаще (в 24% случаев) сочетаются с двигательным дефицитом [9]. Речевые расстройства, возникающие при очаговом поражении головного мозга, оказывают негативное влияние на восстановление двигательных функций у пациентов с ОНМК [9–12]. Любые формы когнитивных нарушений, в частности речевые расстройства, ведут к изменению личности, меняется поведение больного, его эмоциональное состояние,

качество жизни. Афатические нарушения, как правило, затрагивают разные уровни организации речи, снижают или полностью ограничивают коммуникативную функцию, тем самым приводя к дезинтеграции всей психической сферы человека, нарушению его трудоспособности и социальной депривации.

В связи с этим крайне важным аспектом в лечении пациентов с инсультом служит ранняя нейропротективная терапия, а также коррекция приобретенных вследствие заболевания речевых расстройств [2, 4].

Поскольку ишемические инсульты (ИИ) составляют подавляющее большинство в структуре ОНМК, приоритетным направлением исследований в современной ангионеврологии стало изучение процессов нейропластичности как основы компенсации нарушенных функций [6]. Полученные данные были положены в основу разработки и применения препаратов, обладающих нейропротективным, нейрорепаративным действиями, поддерживающих, сти-

мулирующих саногенез, способствующих защите мозга от очаговой ишемии, уменьшению зоны инфаркта мозга и улучшению исхода инсульта [5, 13].

В связи с этим особый интерес представляют пептидные препараты, обладающие нейропротективными и репаративными свойствами. Эти соединения оказывают многостороннее воздействие на головной мозг, что обеспечивает их высокую эффективность в условиях малой концентрации в организме [6, 10–12].

Одним из перспективных представителей данного класса лекарственных препаратов является Целлекс – тканеспецифичный белково-пептидный комплекс, который получают из эмбриональной ткани головного мозга свиней. Целлекс оказывает репаративное действие на нейрональную ткань, о чем свидетельствуют доклинические исследования препарата. Индуцируя процессы нейропластичности при ишемии головного мозга, препарат способствует уменьшению зоны инфаркта и регрессу неврологического дефицита [4, 13, 14]. Результаты, полученные экспериментальным путем, стали основанием для проведения ряда клинических исследований, уточняющих особенности действия препарата, его терапевтическую «нишу», поскольку в медицинской практике единственным критерием, позволяющим аргументировать назначение препаратов, остаются данные клинических исследований, проведенных с учетом принципов доказательной медицины.

С этой целью было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное мультицентровое клиническое исследование эффективности Целлекса в лечении больных ОНМК по ишемическому типу (завершено в 2015 г.), в котором, в частности, оценивалось влияние препарата на динамику и сроки восстановления когнитивных, в т.ч. речевых, функций.

## Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с действующими регуляторными нормами Российской Федерации, Правилами надлежащей клинической практики (GCP) и этическими принципами Хельсинкской декларации (1964,

в последней редакции). В нем приняли участие 8 российских клинических центров.

### Дизайн и участники исследования

В исследование были включены 480 пациентов (мужчины в возрасте 35–80 лет, женщины 45–80 лет) с установленным диагнозом ИИ в соответствии с критериями МКБ-10, подтвержденным результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, госпитализированных в течение первых 48 часов с момента развития заболевания. Уровень сознания был не ниже поверхностной комы по отечественной классификации (по суммарной Шкале Комы Глазго  $\geq 9$  баллов; индекс по шкале Карновского  $\geq 20$  баллов; по шкале инсульта NIHSS в разделах 1a+1b+1c в сумме  $\leq 4$  балла). Результаты тестирования по шкалам оценки высших корковых функций (Тест–Память–Концентрация внимания и Опросник речи, Монреальская шкала оценки когнитивных функций или Мока-тест и краткая шкала оценки психического статуса – Mini-Mental State Examination) не влияли на включение или невключение пациента в исследование.

Критерии исключения: крайняя тяжесть состояния пациента с уровнем сознания  $< 9$  баллов по суммарной Шкале Комы Глазго и/или индекс по шкале Карновского  $< 20$  баллов, и/или по шкале инсульта NIHSS в разделах 1a+1b+1c в сумме  $> 4$  баллов (пациенты с уровнем сознания – поверхностная кома и ниже по отечественной классификации); регресс неврологической симптоматики в период до первого введения исследуемого препарата или препарата контроля (плацебо); наличие у пациента заболеваний или состояний, указанных в противопоказаниях к назначению препарата Целлекс: эпилепсия, маниакальный психоз, продуктивный бред, делирий; наличие в анамнезе анафилактических реакций на препараты белковой природы (альбумин, плазма крови, иммуноглобулины, сыворотки); индекс массы тела:  $ИМТ \leq 19$  или  $\geq 30$ ; злокачественные новообразования; острые и/или хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

Все больные, отвечающие критериям включения, были рандомизированы в группы Целлекс (n=240) и Контроль (n=240) в соответствии с назначаемым препаратом, кроме того, все больные пациенты получали стандартную базовую терапию.

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

Оценка речевой функции пациентов была проведена в течение первых суток от момента госпитализации (исходный визит); на 3-и, 6, 15-е сутки (плановые визиты) и 21-е сутки (заключительный визит) госпитализации с помощью шкалы Инсульта (NIHSS) и Опросника речи.

Результаты исследования оценивались при помощи стандартных методов описательной статистики. Для сравнения результатов исследования с исходными значениями в каждой группе был использован парный критерий Вилкоксона, для сравнения исходных данных в группах и сравнения конечных точек в группах применен критерий Манна–Уитни.

## Результаты

Включенные в исследование 480 больных были рандомизированы в группы Целлекс и Контроль, которые не различались по численности пациентов, половозрастным характеристикам, тяжести состояния и по времени первого введения исследуемого препарата (либо плацебо). Доля мужчин составила 57,1%, женщин – 42,9%.

Разделение по тяжести состояния проводилось в соответствии со шкалой инсульта NIHSS. Максимальной была доля больных ИИ легкой степени тяжести – 48,3%, минимальной – тяжелым инсультом – 8,2 %, пациентов с ИИ средней тяжести было 43,5%. В контрольной группе доля больных со средней тяжестью инсульта была несколько выше, чем в группе Целлекс, а соответственно, в группе Контроль было меньше пациентов со средней и тяжелой степенью ИИ, хотя значимых межгрупповых отличий отмечено не было.

Оценка речевых расстройств проводилась с использованием Опросника речи и шкалы Инсульта (NIHSS). Указанные шкалы применялись с целью получения ответа на следующие вопросы: какова эффективность Целлекса при разной степени тяжести речевых расстройств, какова динамика регресса афатических нарушений в случае назначения Целлекса и без него, каковы оптимальные сроки назначения препарата больным ИИ?

Для этого были изучены особенности восстановления речевых функций у больных с различной степенью выраженности афазии под влиянием назначенной терапии.

Сравнение динамики средних значений теста «Опросник речи» у больных с легкими речевыми нарушениями и показало значимое по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,01$ ) увеличение уровня данного показателя у пациентов обеих групп на визите 4 (21-е сутки). При этом у пациентов группы Целлекс среднее значение данного теста увеличилось с 13,7 до 17,0 баллов, в контрольной группе – с 14,2 до 16,7, не достигнув степени достоверности по межгрупповым различиям (рис. 1).

Оценка динамики средних значений данного теста у 124 больных с выраженными речевыми нарушениями (от 2 до 10 баллов) выявила значимое по сравнению с исходным уровнем его возрастание в обеих группах. При этом у пациентов, принимавших Целлекс, значение этого показателя начиная с 3-х суток было выше, чем в контрольной группе. На визите 4 (21-е сутки) величина показателя опросника речи у пациентов группы Целлекс была на 20% выше, чем в группе Контроль (рис. 2).

Анализ динамики средних значений данного теста у больных с тотальной афазией (мутизмом, 0–1 балл до лечения) показал увеличение этого параметра по сравнению с исходным уровнем в обеих группах (рис. 3). При этом у пациентов, получавших Целлекс, значение данного показателя уже на 2-м визите (6-е сутки) в 3,5 раза превышало соответствующий уровень в группе контроля. На визите 3 уровень этого показателя также был существенно выше ( $p < 0,01$ ) в группе Целлекс по сравнению с Контролем, а на визите 4 (21-е сутки) среднее значение показателя «Опросник речи» составило

8,94 балла, тогда как в контрольной группе – лишь 3,25 ( $p < 0,01$ ).

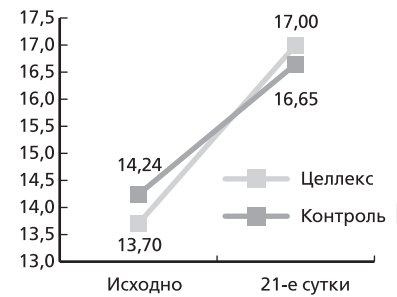
Представленные данные убедительно демонстрируют возрастающую эффективность препарата в случае более тяжелого проявления неврологического дефицита.

Весьма интересны результаты оценки динамики изучаемых параметров в течение 21 суток наблюдения. Сравнение степени изменений показателей (дельта) групп больных инсультом выявило, что к 21-м суткам в группе Целлекс (во всей выборке) была более выражена, чем в группе Контроль, динамика ряда показателей, в т.ч. показателя речи по шкале инсульта:  $-0,69 \pm 0,80$  и  $-0,53 \pm 0,68$  соответственно, что подтверждалось выявленными статистически значимыми межгрупповыми различиями ( $p < 0,05$ ).

При этом анализ выраженности изменений показателя Речь шкалы NIHSS у больных ИИ тяжелой степени выявил, что на визите 4 в группе Целлекс динамика была более существенной, чем в группе Контроль, о чем свидетельствовало наличие статистически значимых различий:  $-1,59 \pm 1,01$  и  $-0,81 \pm 0,83$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

С целью определения оптимальных сроков назначения Целлекса для дости-

Рис. 1. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с легкими речевыми нарушениями (n=239)



жения более значимого регресса речевых расстройств были сопоставлены данные, полученные при исследовании больных, которым Целлекс вводился в первые 6 часов по сравнению с общей выборкой больных, получавших препарат.

Оценка степени изменений показателей в группах больных ИИ со сроком введения препарата 0–6 часов выявила, что на визите 4 в группе Целлекс была более выражена, чем в группе Контроль, динамика показателя Речь шкалы инсульта, что подтверждалось наличием статистически достоверных различий полученных данных (рис. 4). Изменение данного показателя для всей выборки

Рис. 2. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с выраженными речевыми нарушениями (от 2 до 10 баллов; n=124)

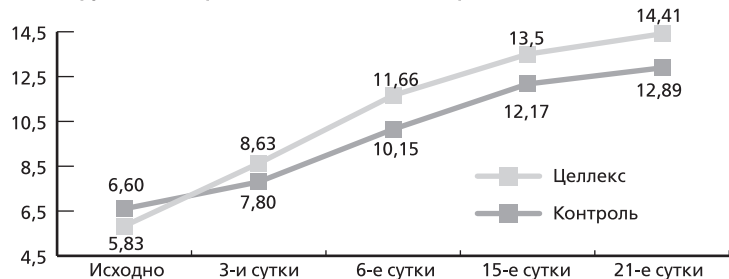
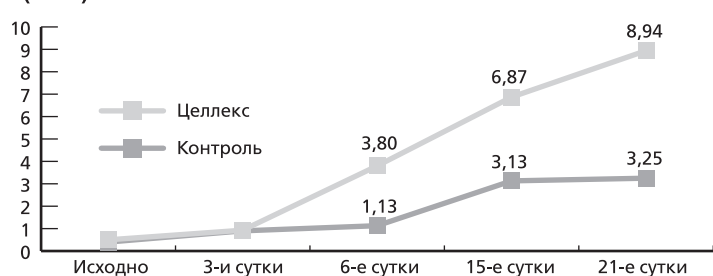
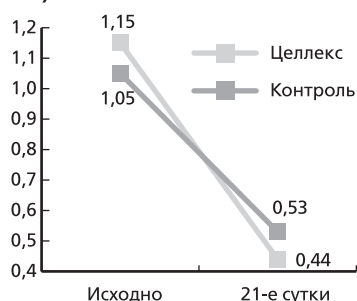


Рис. 3. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с тотальной афазией (n=38)



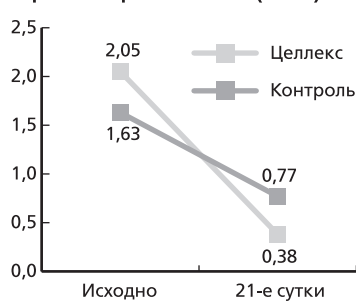
**Рис. 4. Динамика среднего балла по NIHSS (речь) от исходного к 21-м суткам лечения ( $p < 0,01$ ) для всей выборки ( $n=480$ )**



составило 12%, тогда как у пациентов с ранним началом введения препарата (0–6 часов) оно достигло 26% (рис. 4, 5). Полученные данные, безусловно, свидетельствуют в пользу целесообразности раннего назначения препарата.

В результате проведенного многоцентрового исследования получены убедительные данные в отношении эффективности препарата Целлекс при афатических расстройствах в остром периоде ИИ. Сравнение динамики средних значений теста «Опросник речи» у больных с выраженными речевыми нарушениями (от 2 до 10 баллов) показало значи-

**Рис. 5. Динамика среднего балла по NIHSS (речь) от исходного к 21 суткам-м лечения ( $p < 0,01$ ) для выборки введения препарата в первые 6 часов ( $n=67$ )**



мое по сравнению с исходным уровнем его возрастание в обеих группах. При этом у пациентов, принимавших Целлекс, значение показателей начиная с 3-х суток заболевания было выше, чем в контрольной группе, а на 21-е сутки значение показателей Опросника речи у пациентов группы Целлекс было на 20% выше, чем в группе Контроль.

Оценка средних значений данного теста у больных тотальной афазией (мутизмом, 0–1 балл до лечения) выявила, что у пациентов, принимавших Целлекс, значение данного показателя уже на 2-м визите (6-е сутки) в 3,5 раза

превышало соответствующий уровень в группе контроля. К 21-м суткам наблюдения значение этого показателя в группе Целлекс было в 3 раза выше по сравнению с контролем. Лучшие результаты лечения достигнуты при более раннем назначении препарата. Проведенное клиническое исследование подтвердило нейропротективное действие препарата Целлекс в комплексной терапии больных в остром периоде ИИ.

В ходе исследования не было отмечено серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата Целлекс, не было побочных эффектов ни у одного пациента, что свидетельствует о его безопасности. Пациенты и врачи отметили хорошую переносимость данного препарата.

Таким образом, согласно полученным результатам исследования, подкожное введение оригинального препарата Целлекс в остром периоде ИИ у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания с речевыми нарушениями позволяет компенсировать возникший неврологический дефицит, что в целом улучшает когнитивные функции и увеличивает реабилитационный потенциал пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцева С.А. и соавт. Критические состояния в клинической практике. М., 2011. 750 с.
2. Скворцова В.И. Лечение ишемического инсульта. Российский медицинский журнал. 2008;11:62–6.
3. 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». Пятигорск, 2010. С.130–37.
4. Пизова Н.В. Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 2:56–61.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
6. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. Фарматека. 2014;9:1–5.
7. Starostzik C. After stroke and other brain lesions. Options in aphasia. MMW. Fortschr. Med. 2013;155(8):18–20.
8. Fuentes B., Diez-Tejedor A. Stroke units many questions? Some answers. Int. J. Stroke. 2009;14:28–37.
9. Henon H., Durieu I., Influence of pre-stroke on early and delayed mortality in stroke patients. J. Neurology. 2003;250:1:10–6.
10. Левин О.С., Усольцева Н.И. Факторы риска и динамика когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Клиническая неврология. 2007; 2:3–5.
11. Левин О.С., Усольцева Н.И. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Российский медицинский журнал. 2009;4:20–4.
12. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии (выпуск «Инсульт»). 2008;22:16–21.
13. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. Журнал неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. 2015;115:40–4.
14. 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 неврол. и псих. им. С.С. Корсакова 2014;5:22–6.

### Информация об авторах:

**Бельская Г.Н.** — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск; тел. 8 (351) 792-94-69, e-mail: chefpolysan@yandex.ru

**Л.Г. Крылова** — ассистент кафедры неврологии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

ПриЦельно быстро

Не имеет аналогов в мире\*

Инновационный нейропротектор

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

**ЦЕЛЛЕКС®**

Инновационный нейропротектор

Препарат, обладающий выраженным нейропротективным действием, стимулирующий физиологическую и репаративную регенерацию нервной ткани



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

**СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ**

- Восстановление коркового кровотока
- Уменьшение очага некроза
- Уменьшение зоны пенумбры
- Выраженный регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики
- Снижение инвалидизации и улучшение качества жизни пациентов

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

ЗАО «Фарм-Синтез»  
11024, Россия, г. Москва, Кабельная 2-ая улица, д. 2, стр. 46  
Тел: (495)796-74-33, факс: (495)796-94-34  
e-mail: info@pharm-sintez.ru

РУ ЛП-001393 от 20.12.2011