https://doi.org/10.17116/jnevro20181184143-47

Опыт применения целлекса в лечении больных с острым ишемическим инсультом

И.А. ГАПОНЕНКО[1]*, Е.В. БАХАРЕВА[2], З.М. ЗОЛОТАРЕВА[3], Г.И. ЗУЕВ[4], А.С. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ[1]

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия; [2]БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», Минздрава Омской области, Омск, Россия; [3] БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», Минздрава Омской области, Омск, Россия; [4]БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть №9», Минздрава Омской области, Омск, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения препарата целлекс на фоне базисной терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** Проведено проспективное рандомизированное простое слепое исследование, включающее 52 пациентов, перенесших ИИ. Основная группа (*n*=26) получала препарат целлекс 0,1 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 10 сут в дополнение к базисной терапии инсульта (антигипертензивные препараты, антиагреганты или антикоагулянты в зависимости от сопутствующей патологии, а также сосудистые препараты), группа сравнения (*n*=26) — только базисную терапию. Наряду с определением неврологического статуса осуществлялась оценка по шкале комы Глазго, шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индексу Бартел, модифицированной шкале Рэнкина, краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), шкале оценки функции речи, тесту «опросник речи» при поступлении, на 5-е, 10-е сутки и в день выписки. **Результаты и заключение.** Выявлено положительное влияние целлекса на восстановление преимущественно моторных неврологических функций у пациентов в остром периоде ИИ. Препарат имел удовлетворительную переносимость. Применение целлекса совместно с базисной терапией ИИ позволяет сократить сроки госпитализации.

Ключевые слова: *нейропротекция, ишемический инсульт, целлекс, полипептиды головного мозга эмбрионов свиней, лечение.*

The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke

I.A. GAPONENKO, E.V. BAKHAREVA, Z.M. ZOLOTAREVA, G.I. ZUEV, A.S. ROZHDESTVENSKIY

Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University, Ministry of Public Health, Russian Federation, Omsk, Russia; Clinical Cardiological Dispensary, Ministry of Public Health of Omsk region, Omsk, Russia; City Clinical Hospital for Emergency Medical Care N1, Ministry of Public Health of Omsk region, Omsk, Russia; Clinical Medical Unit N9, Ministry of Public Health of Omsk region, Omsk, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of the combination of cellex with basic therapy in patients with ischemic stroke in the acute stage. **Material and methods.** An analytical prospective, randomized, simple, blind study included 52 patients with ischemic stroke. The main group of patients (*n*=26) was treated with basic therapy, which included hypotensive drugs, antiaggregants or anticoagulants depending on the concomitant pathology as well as vascular medications. In addition the patients received cellex in dose 0.1 mg daily during 10 days. The control group (*n*=26) received basic therapy. Along with assessment of neurological status, the Glasgow coma scale, the National Institute of Health stroke scale (NIHSS), the Barthel Index, the modified Rankin Scale, the MMSE, the Speech Function Score Scale, Speech Questionnaire were used on admission to the hospital, on the 5th, 10th day and on the day of discharge. **Results and conclusion.** A positive influence of cellex on the restoration of neurologic functions, mainly motor functions, was observed. Cellex has a good tolerability profile. The use of cellex together with basic therapy of ischemic stroke allows shortening the period of hospitalization.

Keywords: *neuroprotection, ischemic stroke, Cellex, brain polypeptides of embryos of pigs, treatment.*

Лечение инсульта является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Согласно сведениям, предоставленным Европейской базой данных «Здоровье для всех» Всемирной организации здравоохранения, число выбывших из стационара с сосудистыми поражениями головного мозга в России увеличилось с 2000 по 2013 г. на 46% — с 595,06 до 870,53 на 100 тыс. населения [1]. Несмотря на то что с 2010 по 2016 г. значение индекса DALY, рассчитанное для ишемического инсульта (ИИ), сократилось и составило в 2016 г. 2895,45, этот показатель остается самым высоким в мире [1]. Это свидетельствует о том, что проблема эффективного лечения инсультов в России еще далека от своего решения.

На современном этапе терапия ИИ включает как симптоматическое лечение и базисную терапию, так и патогенетические подходы. К последним относятся тромб-

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: i.a.gaponenko@yandex.ru

экстракция, тромболизис и нейропротекция. Частота применения эндоваскулярной тромбэкстракции даже в развитых странах ничтожна мала. Так, в США эта процедура проводится лишь в 3,3% случаев ИИ [2]. Тромболитическая терапия также используется редко: в США — в 7% случаев ИИ, в России — в 2,2% [3]. Для большинства пациентов основным методом лечения остается нейропротекция.

Нейропротекторы — лекарственные средства, защищающие нервные клетки от повреждения различными эндо- и экзогенными факторами и стимулирующие деятельность нервной системы. На российском фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов этой группы, многие из которых прошли двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые испытания. Однако лишь несколько из них имеют исследования высшего уровня доказательности. Так, метаанализ 2017 г., проведенный D. Zhang и соавт. [4], показал, что церебролизин не улучшает долгосрочные перспективы неврологического восстановления у пациентов с ИИ. Цитиколин, по данным двух метаанализов [5, 6], также имеет ограниченную эффективность и не уменьшает в конечном итоге смертность от ИИ.

Отечественный препарат целлекс был зарегистрирован только в 2011 г., однако уже хорошо зарекомендовал себя в качестве средства нейропротективной терапии. Имеются исследования, свидетельствующие об его эффективности при лечении различных патологий нервной системы [7—15]. Препарат доказал свой высокий профиль безопасности и репаративный потенциал в экспериментах на животных [15], а также в клинических исследованиях [7—14].

Результаты многоцентровых исследований [16, 17] доказали целесообразность применения целлекса при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК). Кроме того, сочетание целлекса и базисной терапии инсультов показало свою фармакоэкономическую эффективность при ОМНК [18]. Все вышеперечисленное делает препарат целлекс перспективным нейропротектором для терапии ОНМК.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения препарата целлекс на фоне базисной терапии у больных с острым ИИ в остром периоде.

Материал и методы

Проведено аналитическое проспективное рандомизированное простое слепое исследование, в котором приняли участие 52 пациента с ИИ — 29 (55,7%) мужчин и 23 (44,2%) женщины (средний возраст 60,1±8,1 года), поступивших в сосудистые центры Омска в 2016—2017 гг.

Критерии включения: возраст от 35 до 70 лет; установленный диагноз ИИ, подтвержденный данными компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ); госпитализация в течение 1-х суток от развития ИИ; оценка по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) более 7 баллов.

Критерии невключения: эпилепсия; маниакальный психоз; продуктивный бред; делирий; аллергические реакции на препараты белково-пептидной природы в анамнезе; крайне тяжелое состояние пациента (по шкале NIHSS более 22 баллов); появление симптомов отека головного мозга; геморрагическая трансформация; регресс неврологической симптоматики в течение первых 24 ч от начала заболевания.

Пациенты путем рандомизации были разделены на 2 группы. Больные основной группы (n=26) получали препарат целлекс 0,1 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 10 сут в дополнение к базисной терапии, включавшей антигипертензивные препараты, антиагреганты или антикоагулянты в зависимости от сопутствующей патологии, а также сосудистые препараты. В группе сравнения (n=26) использовалась лишь базисная терапия инсульта. Локализация поражения головного мозга и распределение пациентов по патогенетическим подтипам ИИ по критериям TOAST представлены в **табл. 1 и 2**.

Оценка тяжести неврологического дефицита и его динамики проводилась при поступлении в стационар, на 5-е, 10-е сутки, также при выписке пациентов. Все пациенты проходили общеклиническое и неврологическое обследование. Оценку степени нарушения сознания осуществляли по шкале комы Глазго (ШКГ), степени неврологического дефицита — по шкале NIHSS; уровень повседневной активности определяли с помощью индекса Бартел, функционального исхода — с помощью модифицированной шкалы Рэнкина, степень инвалидизации — по индексу мобильности Ривермид. Исследование когнитивных функций проводили по краткой шкале оценки психического статуса (Minimental State Examination — MMSE); оценку речи — по шкале оценки функции речи (ШОФР) и тесту «опросник речи».

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.1 («StatSoft Inc.», США). Критический уровень значимости различий считался равным 0,05. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — значения 25-го и 75-го перцентилей соответственно. Направление и силу связи между признаками определяли с помощью коэффициента Спирмена. Для проверки стати-

Таблица 1. **Локализация очага поражения у обследованных пациентов**

Очаг поражения	Группа сравнения (n=26)		Основная группа (n=26)	
	абс.	%	абс.	%
Левая средняя мозговая артерия	14	53,8	9	34,6
Правая средняя мозговая артерия	9	34,7	10	38,5
Вертебрально-базилярная система	1	3,8	7	26,9
Поражение 2 систем	2	7,7	0	0

Таблица 2. **Распределение обследованных пациентов по патогенетическим подтипам ИИ (критерии TOAST)**

Патогенетический подтип	Группа сравнения (n=26)		Основная группа (n=26)	
	абс.	%	абс.	%
Атеротромбоэмболический	17	65,4	15	57,7
Кардиоэмболический	5	19,2	6	23,1
Лакунарный	4	15,4	5	19,2

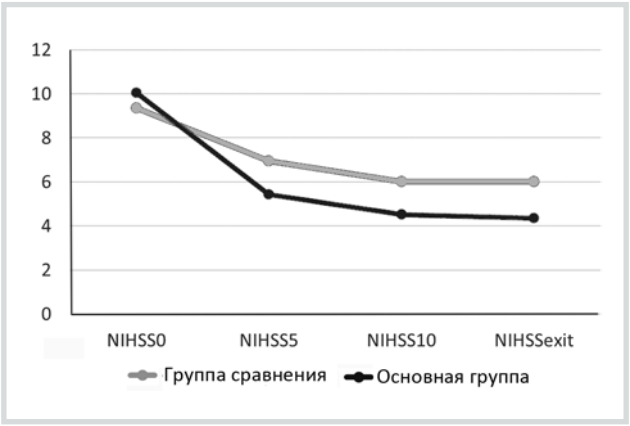

Рис. 1. **Динамика показателей обследованных пациентов по шкале NIHSS.**

NIHSS0 — оценка при поступлении, NIHSS5 — на 5-е сутки, NIHSS10 — на 10-е сутки, NIHSSexit — при выписке. По шкале ординат — баллы.

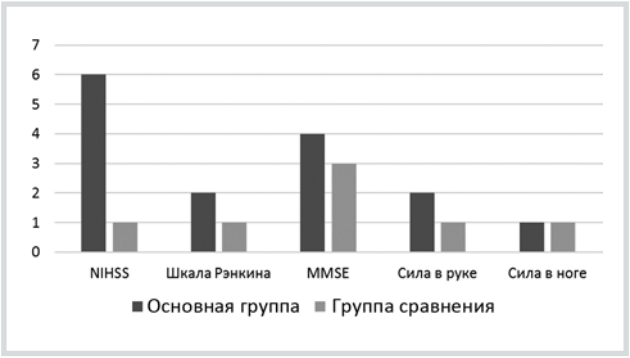

Рис. 2. **Динамика неврологических показателей обследованных пациентов (при поступлении и выписке).**

стических гипотез применяли непараметрические методы, для сравнения данных двух независимых групп — U-критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

При поступлении группы были сопоставимы по большинству клинических параметров. Статистически значимые отличия были выявлены лишь в показателях по ШКГ, ШОФР и опроснику речи. Так, у пациентов основной группы значения ШКГ были меньше, чем в группе сравнения — 14 [13; 15] и 15 [15; 15] баллов соответственно (p=0,006). Функция речи была лучше у пациентов основной группы — оценки по ШОФР и опроснику речи составляли в 3 [0; 6] и 17 [13; 19] баллов соответственно по сравнению с 6 [3; 8] и 14 [12; 17] баллами в группе сравнения (p=0,007 и p=0,045). Показатели в основной группе по шкале NIHSS составляли 8,5 [7; 12,8] балла, минимальная и максимальная оценки — 7 и 19 баллов соответственно. В группе сравнения эти показатели были ниже (8 [7; 10] баллов), но без статистически значимых отличий (p=0,323). Оценка по шкале NIHSS при выписке также не отличалась между основной и группой сравнения — 3 [1; 6] и 5 [3; 8] баллов соответственно (p=0,088). Однако различия касались динамики изменения показателей по шкале NIHSS **(рис. 1)**. При анализе разницы оценок при поступлении и при выписке в основной группе динамика составила −6 [−7; −4] баллов, а в группе сравнения — −4 [−5; −2] балла (p=0,018), при этом различия в динамике наблюдались уже на 5-е сутки лечения.

Статистически значимые различия между группами также выявили при сравнении динамики (p=0,015) и оценки по модифицированной шкале Рэнкина при выписке (p=0,044). В основной группе разница между баллами при выписке и поступлении была в среднем −2 [−3; −1] балла, в группе сравнения — −1 [−2; 0] балл. Значения индекса мобильности Ривермид при выписке были выше в основной группе, пациенты которой принимали целлекс (p=0,026). Полученные данные указывают на положительное влияние целлекса на восстановление моторных навыков у пациентов с ИИ **(рис. 2)**.

Общий балл по шкале MMSE при поступлении в основной группе был ниже, чем в группе сравнения, но не статистически значимо (p=0,790) — 21 [17; 26] балл (минимальное значение 5 баллов, максимальное — 29 баллов) и 23 [14; 26] балла (минимум, максимум 29 баллов) соответственно. Оценка по шкале MMSE при выписке также не различалась в основной и группе сравнения и составила 27 [25; 29] и 26 [22; 29] баллов соответственно (p=0,372). Динамика общего показателя по шкале MMSE за время госпитализации в основной и группе сравнения была 4 [3; 7] и 3 [1; 6] балла соответственно (p=0,251).

В рамках настоящего исследования не было отмечено положительного действия целлекса на восстановление когнитивных функций, в отличие от работ других авторов. Возможно, это связано с недостаточной длительностью наблюдения пациентов.

Оценка влияния целлекса на речевую функцию в настоящем исследовании не могла быть проведена, поскольку пациенты в обследуемых группах имели статистически значимые отличия в баллах по ШОФР и опроснику речи при поступлении. Значения по речевым шкалам при

выписке были сопоставимы у основной группы и группы сравнения — 1 [0; 1] и 1 [1; 3,75] балл соответственно по ШОФР и 19 [17; 19] и 19 [16,25; 19] баллов соответственно по опроснику речи.

Длительность госпитализации была ниже в группе пациентов, принимавших целлекс (основная), однако без статистически значимой разницы: 14 [11; 15] и 15 [12; 14] сут в основной группе и группе сравнения соответственно. Число дней, проведенных в стационаре пациентами основной группы, имело сильные корреляции с оценками по NIHSS и индексом Бартел в течение всей госпитализации. В группе сравнения длительность госпитализации не коррелировала ни с одним параметром. Учитывая более значимую динамику неврологического дефицита у пациентов основной группы, ранняя выписка среди них была более клинически обоснована, чем в группе сравнения.

В ходе корреляционного анализа были найдены связи между полом и возрастом пациентов, получавших целлекс, с динамикой неврологического дефицита. В основной группе была выявлена корреляция между возрастом пациентов и изменением баллов по шкале ШОФР при поступлении и выписке (r=0,470, p=0,018) в отличие от группы сравнения. Кроме того, мужчины, получавшие целлекс, показывали лучшую динамику оценок по ШКГ (r=0,488, p=0,013). Подобная зависимость отсутствовала в группе сравнения. Дальнейшее исследование отдельных групп поможет найти категории лиц, для которых использование препарата целлекс окажется наиболее эффективным.

Ни у одного из 26 пациентов, получавших целлекс, на протяжении всего периода лечения не было выявлено жалоб и объективных симптомов, свидетельствующих о возникновении побочных эффектов.

Таким образом, препарат целлекс характеризовался удовлетворительной переносимостью. Выявлено положительное влияние целлекса на восстановление неврологических функций, преимущественно моторных, у пациентов в остром периоде ИИ: больные, получавшие препарат наряду с базисной терапией, имели лучшую динамику восстановления функций по шкале NIHSS; более выраженные изменения в оценке инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина, чем пациенты, которым была назначена только базовая терапия. Итоговая оценка к моменту выписки по шкале Рэнкина была ниже, а по индексу мобильности Ривермид — выше соответствующих оценок в группе сравнения. Кроме того, применение целлекса совместно с базисной терапией ИИ позволило сократить сроки госпитализации больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *European health for all database (HFA-DB) WHO/Europe [database].* Accessed October 23, 2017. http://data.euro.who.int
2. Smith EE, Saver JL, Cox M, Liang L, Matsouaka RA, Xian Y, Bhatt DL, Fonarow GC, Schwamm LH. Increase in endovascular therapy in get with the guidelines-stroke after the publication of pivotal trials. *Circulation.* 2017;136(24):2303-2310. Accessed October 23, 2017. http://circ.ahajournals.org/content/136/24/2303.long https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031097
3. Schwamm LH, Ali SF, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Messe S, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Peterson ED, Fonarow GC. Temporal trends in patient characteristics and treatment with intravenous thrombolysis among acute ischemic stroke patients at get with the guidelines — stroke hospitals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;1;6(5):543-9. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000095
4. Zhang D, Dong Y, Li Y, Chen J, Wang J, Hou L. Efficacy and Safety of Cerebrolysin for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International.* 2017;4191670. https://doi.org/10.1155/2017/4191670
5. Shi PY, Zhou XC, Yin XX, Xu LL, Zhang XM, Bai HY. Early application of citicoline in the treatment of acute stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016;36(2):270-277. https://doi.org/10.1007/s11596-016-1579-6
6. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984-1996. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010
7. Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Эффективность применения препарата Целлекс для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Нервно-мышечные болезни.* 2016;6(3):17-23. [Abusueva BA, Evzel'man MA, Kamchatnov PR, Umarova KYa. Efficacy of Cellex in patients with mild cognitive impairment. *Neuromuscular Diseases.* 2016;6(3):17-23. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23
8. Прохоров Р.С., Кулигин А.В., Матвеева Е.П., Кочеткова Е.В. Влияние нейропротективной терапии препаратом целлекс на течение энцефалопатии у больных в критическом состоянии. *Фарматека.* 2016;9(322):34-36. [Prohorov RS, Kuligin AV, Matveeva EP, Kochetkova EV. Effect of neuroprotective therapy with the drug cellex on the course of encephalopathy in critically ill patients. *Pharmateca.* 2016;9(322):34-36. (In Russ.)].
9. Сайко Ю.В., Андрушко Л.С. Опыт применения нейропептидного препарата целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах. *Доктор.Ру.* 2016;4(121):39-41. [Saiko YuV, Andrushko LS. Head injuries: using neuropeptide-containing medication cellex in acute and recovery phases. *Doktor.Ru.* 2016;4(121):39-41. (In Russ.)].
10. Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайлов И.А. Эффективная нейрореперация на первом этапе восстановления больных с ишемическим инсультом. *Consilium Medicum. Неврология—Ревматология.* 2017;3:23-26. [Belskaya GN, Sokolov MA, Izmailov IA. Neuroprotective treatment application on the 1st rehabilitayion stage of patients with ischemic stroke. *Consilium Medicum. Neurologia—Revmatologia.* 2017;3:23-26. (In Russ.)].
11. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(5):38-42. [Kulesh AA, Shestakov VV. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with cellex. *Zhurnal nevrologii I psihiatrii im S.S. Korsakova.* 2016;116(5):38-42. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/jnevro20161165138-42
12. Доронин Б.М., Танеева Е.В., Вертельников И.А., Масленникова Н.А. Опыт применения препарата целлекс для лечения пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта. *Фарматека.* 2016; 19(332):46-50. [Doronin BM, Taneeva EV, Vertelnikov IA, Maslennikova NA. Experience of use of the drug cellex for the treatment of patients in the acute period of ischemic stroke. *Pharmateka.* 2016;19(332):46-50. (In Russ.)].
13. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал международной медицины.* 2017;2(25):27-32. [Kotov SV,

Belova YuA, Shherbakova MM, Chervinskaia AD, Isakova EV, Volchenkova TV. Recovery of speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny*. 2017;2(25):27-32. (In Russ.)].

14. Танашян М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейропротекции в лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Нервные болезни*. 2016;1:16-21. [Tanashyan MM. Domashenko MA. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of cerebral circulation. *Nervnyie bolezni*. 2016;1:16-21. (In Russ.)].
15. Голубова Т.Ф., Муратова Л.П., Власенко С.В. *Изучение влияния препарата целлекс на регенераторные процессы, происходящие при экспериментальном моделировании пересечения седалищного нерва у кроликов породы шиншилла*. Материалы научно-практической конференции «Практические аспекты ведения неврологических больных: диагностика, терапия, реабилитация». Под ред. Герасименко М.Ю., Рачина А.П., Чуприной С.Е. Воронеж: МЕДиКОН; 2017. [Golubova TF, Muratova LP, Vlasenko SV. *Study of the effect of the drug cellex on the regenerative processes occurring during the experimental modeling of the intersection of the sciatic nerve in rabbits of the chinchilla breed.* In: Gerasimenko MY, Rachina AP, Chuprina SE, eds. Materials of the scientific-practical conference «Practical aspects of conducting neurological patients: diagnostics, therapy, rehabilitation». Voronezh: MEDiKON; 2017. (In Russ.)].
16. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):22-26. [Pizova NV, Sokolov MA, Izmailov IA. Cellex in the treatment of patients with acute impairment of cerebral circulation: the results of the Russian multicentre comparative open clinical study. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im S.S. Korsakova*. 2014;114(5):22-26. (In Russ.)].
17. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние Целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2015;13(306):17-20. [Belskaia GN, Krylova LG. Effect of cellex on the dynamics of speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Pharmateka*. 2015;13(306):17-20. (In Russ.)].
18. Куликов А.Ю., Абдрашитова Г.Т. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства целлекс в нарушения мозгового кровообращения. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016;2(4):55-59. [Kulikov AYu, Abdrashitova GT. Pharmacoeconomic analysis of the drug celelex in cerebrovascular disorders. *Pharmacoekonomika: teoriya I praktika*. 2016;2(4):55-59. (In Russ.)].