



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.049>



Бельская Г.Н.

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с церебральным инсультом*

Конфликт интересов. Материал подготовлен при поддержке АО «Фарм-Синтез». Компания не оказывала влияния на сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи.

Подана: 25.02.2025

Принята: 30.05.2025

Контакты: belskaya@neurology.ru

Резюме

Несмотря на значительные меры, предпринимаемые для профилактики и лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения во всем мире, в том числе в Российской Федерации, проблема инсульта остается не менее актуальной, а высокий уровень смертности, инвалидизации ложится тяжким бременем как на пациента и его семью, так и на общество в целом. В связи с этим продолжается поиск препаратов, отвечающих критериям эффективности и безопасности. В условиях роста числа коморбидных пациентов во избежание полипрагмазии предпочтение отдается препаратам с плейотропным эффектом. В этом аспекте весьма интересным является отечественный оригинальный препарат Целлекс®, полученный из нервной эмбриональной ткани головного мозга свиней. Как препарат клеточной терапии без клеток (cell-free cell therapy) он представляет собой фракцию белков и полипептидов протеомного секретама нейрональных стволовых и прогениторных клеток, содержащую факторы дифференцировки эмбрионального гистогенеза, которые регулируют процессы репарации, апоптоза и аутофагии. Факторы роста нервной ткани, нейротрофины, ангиотрофины и блокаторы апоптоза способствуют выживаемости нервных клеток зоны пенумбры, росту дендритов и аксонов, нейрогенезу и миграции нейробластов к зоне очага. Благодаря этому препарат оказывает нейропротективное и нейрорепаративное действие. В нашей стране было проведено большое количество экспериментальных и клинических, в том числе плацебо-контролируемых, исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения Целлкса® в остром и восстановительном периоде церебрального инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, нейропротекция, нейрорепарация, реабилитация

* На правах рекламы.

Belskaya G.

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

Modern Neuroprotection in Comprehensive Treatment of Patients with Cerebral Stroke*

Conflict of interest. The material was prepared with the support of "Pharm-Sintez" JSC. The company did not influence literature data collection and analysis, nor article writing and editing.

Submitted: 25.02.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: belskaya@neurology.ru

Abstract

Despite significant efforts taken for preventing and treating patients with acute cerebral circulatory disorders worldwide, including in the Russian Federation, the stroke issue remains no less urgent, while the high mortality and disability rates impose heavy burdens on both the patient and his or her family and on the society as a whole. Therefore, the search for drugs meeting efficacy and safety criteria remains ongoing. In the context of increasing number of comorbid patients, drugs with pleiotropic effect are preferred to avoid polypragmasy. In this aspect, the Russian original medicinal product Cellex®, obtained from embryonic neural tissue of porcine brain, is of great interest. As a cell-free cell therapy product, this drug is a fraction of proteins and polypeptides of the proteomic secretome of neuronal stem and progenitor cells containing embryonic histogenesis differentiation factors regulating repair, apoptosis and autophagy processes. Neural tissue growth factors, neurotrophins, angiotrophins and apoptosis blockers promote the survival of penumbra neural cells, dendrites and axons growth, neuroblasts neurogenesis and their migration of to the focal area. Therefore, the drug exhibits neuroprotective and neuro-reparative effects. A large number of experimental and clinical studies, including placebo-controlled ones, have been conducted in our country to confirm the efficacy and safety of Cellex® in the acute and recovery stages of cerebral stroke.

Keywords: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, neuroprotection, neuro-reparation, rehabilitation

Цереброваскулярные заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения, приобретая характер неинфекционной эпидемии. В мире каждый год происходит 12,2 млн новых инсультов, 101 млн человек живут с его последствиями [1–3]. В России ежегодно регистрируется около полумиллиона первичных случаев инсульта [4]. Заболеваемость церебральным инсультом в России составляет 3,36 случая на 1000 населения в год, смертность – 374 на 100 тыс. населения [5]. В последнее время заболеваемость растет, в том числе

* As advertisement.



из-за старения населения [6]. В остром периоде инсульта летальность достигает 35%, а в течение года – 50% [5, 7]. В структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) ишемический инсульт (ИИ) встречается у 67–80% пациентов [8].

В 2/3 случаев инсульт либо заканчивается летально, либо приводит к инвалидности. Каждый третий пациент после инсульта нуждается в посторонней помощи и уходе, каждый пятый не может самостоятельно передвигаться. Только 1 из 5 выживших после инсульта пациентов восстанавливает свое здоровье и возвращается к нормальной жизни [9]. Инвалидизация, вызванная церебральным инсультом, – одна из основных причин стойкой утраты трудоспособности и составляет 40% [10, 11]. Известно, что у 70–90% пациентов наблюдаются двигательные, у 18–27% – речевые, у 83% – когнитивные расстройства [12].

В связи с высоким уровнем заболеваемости, смертности и инвалидизации церебральный инсульт представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, требующую привлечения колоссальных материальных затрат на проведение лечебно-реабилитационных мероприятий в постинсультном периоде, на обеспечение ухода за пациентами [4, 11, 13, 14].

Все это послужило причиной пристального внимания различных специалистов к данной проблеме на государственном уровне. Широкая распространенность неинфекционных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых, определена как угроза национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан, поэтому разрабатывается система мер, нацеленных на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам [15].

Приоритетным стратегическим направлением в борьбе с цереброваскулярной патологией является проведение мероприятий, направленных на профилактику развития ОНМК. В случае возникновения церебрального инсульта с первых часов применяется комплекс лечебно-реабилитационных мер с целью коррекции неврологических расстройств, вторичной профилактики ОНМК. Подходы к выбору терапии обеспечивают сведение к минимуму повреждения ткани мозга, стимуляцию процессов нейропластичности [16].

Лечение пациентов с инсультом базируется на современных представлениях о сложном патофизиологическом, биохимическом каскаде, включающем процессы эксайтотоксичности, оксидативного стресса, выброса провоспалительных цитокинов и т. д. [17–19].

В настоящее время основными в лечении пациентов с ИИ являются 2 принципа: реперфузия и нейропротекция [16]. Системный тромболизис зарекомендовал себя как успешный метод терапии, однако его широкое применение ограничено весьма узким терапевтическим окном. При этом тромбэкстракция имеет менее жесткие временные рамки, обладая высокой доказанной эффективностью, и получает все большее распространение [2, 20, 21]. Методы реперфузии относятся к методикам с высокой степенью и уровнем доказательности (класс I, уровень A), что определило включение их в российские и международные клинические рекомендации по ведению пациентов с ИИ [14, 22].

Однако избежать повреждения мозга, вызванного ИИ, а также реперфузионных осложнений в настоящее время не представляется возможным. В связи с этим не теряет актуальности применение препаратов, способствующих уменьшению степени повреждения, обладающих нейропротективными, нейрорепаративными

свойствами. Эффективность этих лекарственных средств неоднократно доказана в клинических исследованиях, проводимых на различных этапах медицинской помощи: догоспитальном, стационарном, реабилитационном, амбулаторном [4, 7, 19].

В условиях увеличения продолжительности жизни, улучшения медицинской, в том числе реанимационной, помощи при различной патологии происходит рост числа коморбидных пациентов. По этой причине они вынуждены принимать большое количество препаратов, направленных на коррекцию имеющихся заболеваний.

Это обстоятельство, а также представление о многокомпонентных патофизиологических процессах при ИИ диктуют необходимость разработки и применения препаратов с мультимодальным эффектом, воздействующих на различные звенья патобиохимического каскада, оказывающих метаболическую защиту нейронов и глии, стимулирующих нейропластические процессы [16, 19].

Исходя из этого, весьма интересным является оригинальное отечественное лекарственное средство Целлекс®. Его получают из нервной эмбриональной ткани головного мозга свиней. Как препарат клеточной терапии без клеток (cell-free cell therapy) он представляет собой фракцию белков и полипептидов протеомного секрета нейрональных стволовых и прогениторных клеток, содержащую факторы дифференцировки эмбрионального гистогенеза, которые регулируют процессы репарации, апоптоза и аутофагии. Факторы роста нервной ткани, нейротрофины, ангиотрофины и блокаторы апоптоза способствуют выживаемости нервных клеток зоны пенумбры, росту дендритов и аксонов, нейрогенезу и миграции нейробластов к зоне очага. Наличие тканеспецифических сигнальных белков и полипептидов обуславливает его первичный нейропротективный эффект [23–25]. Вторичная нейропротекция Целлекса® обеспечивается посредством восстановления сигналов аутофагии, стимуляции синапто-, дендрито-, аксоногенеза, коррекции тканевой иммунорегуляции. Системный и тканеспецифический механизмы действия препарата способствуют уменьшению количества поврежденных клеток головного мозга, выраженности перифокального отека в области пенумбры, о чем свидетельствуют данные проведенных исследований [24–28].

Первичное и вторичное нейропротективное, а также нейрорепаративное действие Целлекса® было подтверждено в серии экспериментов. Так, на культуре клеток куриного эмбриона в питательной среде в течение 72 часов было убедительно показано, что пролиферация нейробластов в присутствии Целлекса® в десятки раз превосходит контроль [24]. Ответ на вопрос, способны ли крупные молекулы, из которых состоит Целлекс®, проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), получен в ходе эксперимента с введением меченого флуоресцентной меткой Целлекса® лабораторному животному. Меченые белки и полипептиды Целлекса® обнаружены во всех структурах головного мозга как при неповрежденном ГЭБ, так и в случае его повреждения [29].

Добавление раствора Целлекса® к культуре нейронов, обработанных глутаматом, приводит к увеличению количества выживших клеток на 40–45%, что подтверждает его нейропротективное действие [24, 26].

У лабораторных животных с экспериментальным инфарктом мозга методом фотоиндуцированного тромбоза выявлено, что в случае проведения 4-дневного курса терапии Целлексом® размер очага инфаркта мозга был на 35–40% меньше по сравнению с контрольной группой [26, 28].



Доказательство нейропротективного и нейрорепаративного действия Целлекса®, полученное в ходе описанных и ряда последующих экспериментов, вдохновило исследователей на проведение клинических испытаний.

В 2013 г. было проведено первое из них в 6 российских клинических центрах с целью проанализировать эффективность и безопасность применения препарата Целлекс® у пациентов с ишемическим (146 чел.) и геморрагическим (32 чел.) инсультом в остром его периоде [30, 31]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: пациентам 1-й и 2-й групп на фоне стандартной терапии назначался Целлекс® в дозировках 0,1 мг и 0,2 мг соответственно двумя 10-дневными курсами на 1-е и 21-е сутки инсульта; в 3-й группе пациенты получали только стандартную базовую терапию.

Оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) в динамике на протяжении 4 недель позволила прийти к заключению об эффективности обеих дозировок препарата при хорошей переносимости: наблюдался лучший регресс зрительных, речевых, двигательных нарушений и нарушений чувствительности, вызванных инсультом [30, 31].

Полученные данные побудили к проведению двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (TSEL-IV-2013) в 8 центрах России, включающего 480 пациентов с ИИ. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы, получающие базисную терапию. Пациентам одной группы на этом фоне проводился 10-дневный курс подкожного введения Целлекса® 0,1 мг в сутки, другой – плацебо (контроль). Оценивалась динамика общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на протяжении 3 недель от начала инсульта [32].

Когнитивное состояние пациентов после инсульта имеет колоссальное значение не только для их социализации, восстановления трудоспособности, но и для успешного проведения реабилитационных мероприятий. В связи с этим в исследовании обратили внимание и на динамику когнитивных функций у наблюдаемых пациентов, для уверенности в эффективности препарата использовали 3 шкалы: тест «Информация – память – концентрация внимания» (ИПК), MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA-тест (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций). Анализ полученных данных свидетельствовал о высокой эффективности препарата. Так, с высокой степенью достоверности наблюдалось улучшение когнитивных функций по данным шкалы MMSE: 28,01 балла в группе Целлекс и 26,38 балла в группе контроля ($p < 0,01$); количество баллов при тесте ИПК достоверно ($p < 0,01$) возросло до 31,1 у пациентов, получавших Целлекс® (на 24% выше по сравнению с исходными данными), в контрольной группе – лишь до 28,8 (на 14,8% больше по сравнению с исходными значениями). Аналогичные результаты были получены и при проведении MoCA-теста ($p < 0,05$) [33].

При оценке среднего балла шкалы NIHSS (речь) к 21-м суткам лечения у пациентов, получавших Целлекс®, результаты были на 12% лучше, чем в группе контроля ($p < 0,01$), а у пациентов, которым препарат был введен в первые 6 часов от начала заболевания, этот показатель достиг 26%. При использовании опросника речи отмечено, что у пациентов с выраженными речевыми расстройствами улучшение в группе Целлекс превосходило на 50% группу контроля, а при тотальной афазии эффект увеличивался в 3 раза ($p < 0,05$) [34].

Данные, полученные при анализе NIHSS (суммарный балл, двигательные нарушения), свидетельствовали также о преобладании улучшения этих показателей

у пациентов, получавших Целлекс®, по сравнению с контролем на 20% и 15% соответственно при хорошей переносимости препарата, а у пациентов с тяжелым течением ИИ эти показатели достигали 30% и 25% соответственно [35].

По результатам исследования был сделан вывод об убедительной эффективности и безопасности Целлекса® у пациентов в острой стадии ИИ, даже при тяжелом его течении.

Позитивное влияние Целлекса® на когнитивные и речевые функции было подтверждено и более поздними сравнительными открытыми исследованиями.

Кулеш А.А., Шестаков В.В. проанализировали влияние 10-дневного курса Целлекса® (0,1 мг п/к) на динамику выявленных мультифункциональных когнитивных нарушений у 30 пациентов в остром периоде ИИ. Было убедительно показано, что использование препарата в комплексной терапии пациентов приводило к уменьшению выраженности когнитивных нарушений, улучшению состояния нейродинамических, регуляторных и зрительно-пространственных функций [36].

В исследование, проводимое Хасановой Д.Р. с соавт. (2018) [18, 19], было включено 40 пациентов в остром периоде ИИ, имеющих двигательные и афатические нарушения. В группе пациентов, получавших Целлекс®, показатели речевой функции по шкале Вассермана к 10-м суткам заболевания снизились с $40,5 \pm 2,5$ до $33 \pm 3,3$ балла (т. е. улучшились на 20%), тогда как в группе сравнения – с $38,8 \pm 2,97$ до $36,8 \pm 3,0$ балла (на 5% от исходных данных). Авторами отмечена неоднородность терапевтического эффекта при разных вариантах афазии: наиболее существенный результат достигнут при акустико-мнестической афазии – показатель уменьшился на 10,2 балла от исходного, при эфферентной моторной – на 4,4 балла, при сочетании афферентной моторной и акустико-гностической – на 5,5 балла ($p < 0,05$). Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS свидетельствовала об уменьшении баллов в группе, получавшей Целлекс®, на 46%, а в группе сравнения – на 35% ($p < 0,05$); по модифицированной шкале Рэнкина – снижение показателей от исходного уровня 4 балла (соответственно до 1,8 и 2,6 балла, $p < 0,05$).

Целью исследования, проводимого Дорониным Б.М. с соавт. (2016) [4], было сопоставление эффективности комбинации препаратов у 60 пациентов с ИИ на фоне базисной терапии. Одна группа в течение 10 дней получала Целлекс® (1,0 мл п/к) в сочетании с цитиколином, вторая – этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг 2 раза в сутки в/в капельно, затем по 200 мг в/м) в комбинации с цитиколином. В качестве критериев эффективности были использованы: шкала инсульта NIHSS и опросник речи. Показано, что регресс двигательных расстройств по шкале NIHSS и восстановление речевой функции по опроснику речи были в 2 раза более выражены у пациентов, получавших Целлекс® ($p < 0,001$), при удовлетворительной переносимости назначенной терапии. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о возможности сочетания нейропротективных препаратов для получения более выраженного и быстрого эффекта.

Необходимо отметить, что 5 пациентам группы Целлекс был проведен внутривенный системный тромболитический, в связи с чем во избежание статистических погрешностей они были исключены из последующей статистической обработки, хотя и успешно завершили назначенную нейропротективную терапию [4].

Безусловно, представляло обоснованный интерес, насколько оправдано сочетание тромболитической терапии и Целлекса®. Для этого было организовано



открытое проспективное сравнительное наблюдательное исследование в 3 специализированных сосудистых отделениях [37]. 60 пациентам с ИИ был проведен системный тромболизис на фоне общепринятой базисной терапии. При этом половина из них получала Целлекс® (0,1 мг п/к в течение 10 дней, начиная с первого дня заболевания), остальные пациенты принимали базисную терапию. В течение 19 дней оценивалось состояние пациентов по шкалам NIHSS, Бартела и Рэнкина. Анализ полученных в ходе исследования данных показал, что более быстрый регресс неврологического дефицита, а также более высокий уровень повседневной активности, функциональной независимости по шкале Бартела и модифицированной шкале Рэнкина у пациентов, получавших Целлекс®, достоверно превосходили показатели группы сравнения ($p < 0,01$). Примечательно, что в группе Целлекс темпы восстановления независимости в повседневной жизни достоверно опережали таковые в группе контроля: уже через сутки от начала заболевания около 50% пациентов, получавших препарат, имели по модифицированной шкале Рэнкина оценку в 1 балл, в то время как в контрольной группе ни один пациент не достиг этого балла [37]. Полученный результат перекликается с мнением об использовании нейропротективной терапии в комбинации с альтеплазой для снижения частоты геморрагических трансформаций и улучшения клинических результатов [7, 38].

Гапоненко И.А. с соавт. (2018) [39] в проспективном рандомизированном простом слепом исследовании с включением 52 пациентов с ИИ сопоставили клинические параметры у пациентов, рандомизированных в 2 равноценные группы. Получены статистически значимые различия в пользу группы, принимавшей Целлекс®, по шкалам оценки моторных функций. Оценка независимости и инвалидизации пациентов по модифицированной шкале Рэнкина свидетельствовала о достоверно лучших результатах к моменту выписки из стационара у пациентов группы Целлекс по сравнению с контролем: -2 (-3 ; -1) и -1 (-2 ; 0) балл соответственно ($p = 0,044$). Результаты, полученные при оценке индекса мобильности Ривермид, также были лучше у пациентов, принимавших Целлекс® ($p = 0,026$).

Представляет безусловный интерес влияние Целлекса® на течение восстановительного периода инсульта с целью определения возможности воздействия на процессы вторичной нейропротекции и нейрорепарации. Эти аспекты нашли отражение в ряде исследований. Так, Назаренко Д.А., Лутченко Е.Н. (2017) отметили эффективность применения Целлекса® при дисфагии у пациентов с ИИ в вертебрально-базиллярном бассейне [40], Лаврик С.Ю. с соавт. (2021) – у пациентов с центральным апноэ во сне в раннем восстановительном периоде инсульта [41].

Котов С.В. с соавт. (2017) [42], наряду с основным методом восстановления речи – индивидуальными занятиями с логопедом-афазиологом, предприняли попытку воздействия на утраченную функцию с помощью активизации нейропластичности, нейрорегенерации, используя нейротрофические факторы и нейротрансмиттеры. Для этого провели наблюдательное исследование с включением 40 пациентов с семантической афазией в течение 28–90 дней после перенесенного ИИ.

Для характеристики афазии использовали «Программу обследования больных с афазией». Пациентам были назначены стандартная терапия для вторичной профилактики инсульта, занятия с логопедом-афазиологом. При этом 20 из испытуемых дополнительно было назначено 2 курса Целлекса® по 1,0 мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней с 10-дневным перерывом. Сравнение эффективности лечения

пациентов 2 групп продемонстрировало преимущество сочетанного использования Целлекса® с другими методами реабилитации, что улучшило результаты восстановления речевой функции, возможности коммуникации пациента ($p < 0,05$) [42].

Безусловно, успех лечения пациентов с ОНМК зависит от комплекса реабилитационных мероприятий, как медикаментозных, так и немедикаментозных, начиная со стационарного этапа, с продолжением в специализированных реабилитационных центрах и на амбулаторном этапе.

Рядом исследователей было показано, что использование Целлекса® в реабилитационном периоде лечения пациентов с инсультом значительно улучшает и ускоряет процессы восстановления нарушенных функций.

Ковальчук В.В. с соавт. (2017) [43, 44] проанализировали уровень и темпы восстановления утраченных вследствие ИИ неврологических функций, степень социально-бытовой адаптации, психоэмоциональное состояние 230 пациентов. Половине пациентов было назначено 2 10-дневных курса п/к введений 1,0 мл Целлекса® с интервалом в 1 месяц в дополнение к комплексу реабилитационных мероприятий: физическая, нейропсихологическая и медикаментозная (антиагрегантная, гипотензивная, гиполипидемическая) терапия. Вторая группа отличалась лишь отсутствием назначения Целлекса®. Авторами сообщается о достижении лучших результатов реабилитации у пациентов, получавших Целлекс®: уровень бытовой адаптации, восстановления неврологических функций у них в 2 раза превосходил таковые в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме того, значительно улучшилось их психоэмоциональное состояние.

Представляет интерес исследование Володеевой Е.А. с соавт. [45, 46], посвященное вопросу, насколько долго после перенесенного инсульта можно надеяться на активность нейропластических процессов, способность к репарации нервной ткани. Для этого было проведено исследование с включением пациентов в позднем восстановительном периоде ОНМК и даже с остаточными симптомами инсульта.

В исследование было включено 146 пациентов (с ИИ – 112 чел., с геморрагическим инсультом – 34 чел.) в возрасте 27–69 лет (средний возраст $50,47 \pm 11,20$ года) в позднем восстановительном периоде инсульта и в периоде последствий давностью не более 3 лет. Основная группа была представлена 56 пациентами, получавшими Целлекс® (подкожно по 0,1 мг 1,0 мл в сутки в течение 10 дней, повторные курсы инъекций по этой же схеме были назначены еще дважды с интервалом в 3 месяца), в сочетании с комплексным реабилитационным лечением; группа сравнения – остальными пациентами, которым препарат не назначался, им проводили те же реабилитационные мероприятия. Курс 21-дневной реабилитации включал в себя проведение индивидуальной и групповой ЛФК, массаж, эрготерапию, занятия с логопедом-афазиологом, физиотерапевтические процедуры (по 10 сеансов каждого из указанных методов).

В процессе наблюдения за пациентами комплексной реабилитации выявлена статистически более значимая положительная динамика в группе, получавшей Целлекс®, по сравнению с группой сравнения. Это проявлялось в уменьшении спастичности конечностей по шкале Эшворта (Т-критерий =47,5; $p = 0,003$ и Т-критерий =25,4; $p = 0,0001$ соответственно); в улучшении активности и участия при ходьбе (МКФ: d450, χ^2 Пирсона =12,61, $p = 0,003$) и показателей экспрессивной речи ($p < 0,05$). Значения показателей мобильности, самообслуживания (МКФ: d4 и d5) улучшились у обеих групп, однако в группе Целлекс имели более выраженный характер.



На основании полученных результатов авторы пришли к выводу о том, что применение препарата Целлекс® в комплексном восстановительном лечении пациентов как в позднем восстановительном периоде, так и в периоде последствий ишемического и геморрагического инсульта, имеющих речевые (афатические) и двигательные нарушения, способствует повышению эффективности проводимых логопедических занятий, немедикаментозных процедур, тем самым ускоряя процесс восстановления утраченных функций и улучшая реабилитационный прогноз, несмотря на давность заболевания [45, 46].

После многочисленных, проведенных на хорошем методологическом уровне исследований, показавших высокую эффективность и безопасность Целлекса®, следующей задачей стало оценить доступность использования препарата в рутинной клинической практике. Для этого были проведены исследования по фармакоэкономической оценке применения Целлекса® при инсульте [47, 48]. Фармакоэкономический анализ показал, что применение Целлекса® приводит к уменьшению бюджетного бремени на 26% в течение первого года реабилитации, результат через 4 года удваивается. Анализ показателей исследований характеризует препарат как эффективный, имеющий фармакоэкономическую привлекательность.

Подводя итог вышеизложенному, основанному на обзоре исследований, проведенных на высоком методологическом уровне, с включением большого количества пациентов с церебральным инсультом, следует суммировать приведенные данные. Включение многокомпонентного препарата Целлекс®, обладающего плейотропным действием, в комплексное лечение пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом как в остром его периоде, так и на всех этапах реабилитации, даже в периоде последствий ОНМК, способствует активизации сложных репаративных механизмов нейропротекции, нейрорепарации. Стимуляция нейропластичности при назначении одного или повторных курсов Целлекса® приводит к более быстрому и выраженному восстановлению нарушенных когнитивных, речевых, двигательных функций в системе комплексных (медикаментозных и немедикаментозных) мероприятий у пациентов, перенесших церебральный инсульт. Важно подчеркнуть, что его назначение является фармакоэкономически оправданным.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18–29. <https://www.world-stroke.org/news-and-blog/news/wso-global-stroke-fact-sheet-2022>
2. Campbell B.C.V., De Silva D.A., Macleod M.R., et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:70. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
3. Wardlaw J.M., Debette S., Jokinen H., et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *European Stroke Journal*. 2021; Jun;6(2):CXI–CLXII. doi: 10.1177/23969873211012132
4. Doronin B.M., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., et al. Experience in the use of Cellex® for the treatment of patients in the acute period of ischemic stroke. *Pharmateka*. 2016;19:47–51. (in Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27539649>
5. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. (2017) *Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of vascular diseases of the brain*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform. (in Russian) https://static.eu.insales.ru/files/1/4800/3125952/original/klinich_ruk_po_rannei_diagn_lech_prof_sosud_zab_gol_mozga.pdf
6. Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V., et al. Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122–126. (in Russian) doi: 10.26442/20751753.2021.2.200651
7. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., et al. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or a promising treatment? Part 1. Acute disorders of cerebral circulation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):41–50. (in Russian). <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34064892>
8. Pisova N.V. Ischemic stroke and age. *Polyclinic*. 2023;3(2):49–52. (in Russian) [https://poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page_49-52.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_49-52.pdf)

9. Kosivtsova O.V. Patient management in the recovery period of stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):101–105. (in Russian) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-101-105>
10. Maksimova M.Yu., Ayrapetova A.S. Gender-specific features of the course and prognosis of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):9–15. (in Russian) doi: 10.26442/20751753.2019.9.190463
11. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2018;103(2):295–308. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.001
12. Levin O.S., Bogolepova A.N. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):99–107. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201199>
13. Nguyen T.N., Abdalkader M., Fischer U., et al. Endovascular management of acute stroke. *Lancet*. 2024;404(28):1265–1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01410-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01410-7)
14. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations. 2024, 385 p. (in Russian) (assessed 16.02.2025). https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1
15. Dorofeev K.D., Babayan L.K. The system of strategic development of healthcare in the Russian Federation: analysis, prospects and ways of improvement. *Economic sciences*. 2024;7(236):42–49. (in Russian) doi: 10.14451/1.236.42
16. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of cerebral circulation. *Nervous diseases*. 2016;1:16–21. (in Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26193576>
17. Pisov N.A., Pisova N.V. Acute disorders of cerebral circulation and gender. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;1(2):70–74. (in Russian) doi: 10.17116/jnevro20171171270-74
18. Khasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., et al. The effect of Cellex on the restoration of motor and speech functions in the early neurorehabilitation of patients who have suffered an ischemic stroke. *Medical Council*. 2018;9:20–25. (in Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19
19. Khasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., et al. The effect of multimodal drugs with a metabolic effect on functional outcomes in early neurorehabilitation of patients who have suffered an ischemic stroke, on the example of the use of Cellex. *Nervous diseases*. 2019;4:3–10. (in Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19
20. Yakovlev A.I., Voznyuk I.A., Kharitonova T.V., et al. Ischemic stroke and coronavirus infection: analysis of treatment outcomes in patients with intravascular thromboextraction. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):55–62. (in Russian) doi: 10.54101/ACEN.2024.1.6
21. Yakovlev A.I., Voznjouk I.A., Kharitonova T.V., et al. Ischemic stroke and coronavirus infection: complications of endovascular thrombectomy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):26–34. (in Russian) doi: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1151>
22. Berge E., Whiteley W., Audebert H., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I–LXII. doi: 10.1177/2396987321989865
23. Cellex®, a solution for subcutaneous administration. Instructions for medical use. The link is active on 02/16/2025. (in Russian) <http://grls.rosminzdrav.ru>
24. Collection of reports "Preclinical studies of the substance and drug Cellex 2007–2008". Pharm-Sintez CJSC. Moscow, 2009. (in Russian)
25. Prokopenko S.V., Shanina E.G., Petrova M.M., et al. *Neurotherapy: modern views on the problem of Pharmatek*. 2014;1:3:24–28. (in Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474300>
26. Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., et al. The effect of Cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of the prefrontal cortex. *Journal S.S. Korsakov Institute of Neurology and Psychiatry*. 2010;9(2):52–56. (in Russian) <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/9-2/031997-72982010910>
27. Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B., et al. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(1):67–74. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312301167>
28. Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of using Cellex in patients with cerebrovascular diseases. *Nervous diseases*. 2018;1:26–31. (in Russian) doi: 10.24411/2071-5315-2018-11994
29. Urakova I.N., Pozharitskaya O.N., Sukhov V.Yu., et al. Distribution of the iodine-123 labeled peptide-protein preparation Cellex in rats. *Development and registration of medicines*. 2018;4(25):89–94. (in Russian) https://elibrary.ru/download/elibrary_36483050_42560403.pdf
30. Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of Cellex on the recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(1):40–44. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro20151151140-44
31. Pisova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident: results of a Russian multicenter comparative open clinical trial. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2014;5:22–6. (in Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22295017>
32. Belskaya G.N., Pisova N.V., Sokolov M.A., et al. Influence of neuroprotective therapy on the course of cerebral stroke. *Medical Council*. 2016;11:26–31. (in Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31
33. Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A., et al. Cognitive disorders in stroke: the possibilities of drug correction. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2016;116(5):33–7. (in Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31
34. Belskaya G.N., Krylova L.G., Sokolov M.A., et al. Possibilities of speech disorders correction in the acute period of ischemic stroke with the help of neuroprotective therapy. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(9–2):60–3. (in Russian). doi: 10.17116/JNEVRO20151159260-63
35. Belskaya G.N., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Effective neuropreparation at the first stage of recovery in patients with ischemic stroke. *Neurology/Rheumatology*. 2017; special issue 3:23–26. (in Russian). [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201701\(1\)Nevro/23-26.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201701(1)Nevro/23-26.pdf)
36. Kulesh A.A., Shestakov V.V. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with Cellex. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):38–42. (in Russian) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165138-42>
37. Belskaya G.N., Sokolov M.A., Izmailov I.A., et al. Efficacy of Cellex when used with systemic thrombolysis in ischemic stroke. *Effective pharmacotherapy*. 2018;11:54–60. (in Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35042571>
38. Christenson J., Hill M.D., Swartz R.H., et al. Efficacy and safety of intravenous nerinetide initiated by paramedics in the field for acute cerebral ischaemia within 3 h of symptom onset (FRONTIER): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2025;405(10478):571–582. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)00194-1/abstract?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00194-1/abstract?dgcid=raven_jbs_etoc_email)
39. Gaponenko I.A., Zakharova E.V., Zolotareva Z.M., et al. Experience in the use of cellex in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;4:43–47. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro20181184143-47
40. Nazarenko D.A., Lutchenko E.N. Experience of using the neuropeptide drug Cellex in dysphagia developed as a result of ischemic stroke in the vertebral-basilar system. *Nervous diseases*. 2017;1:47–51. (in Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29064407>



41. Lavrick S.Yu., Borisov A.S., Shprakh V.V. Cellex in the therapy of patients with complex and central apnea in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3–2):29–32. (in Russian) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103229>
42. Kotov S.V., Belova Yu.A., Shcherbakova M.M., et al. Restoration of speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychology named after S. S. Korsakov*. 2017;117(2):38–41. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro20171172138-41
43. Kovalchuk V.V., Gusev A.O., Minnullin T.I., et al. Rehabilitation of patients after stroke. Effectiveness criteria and success factors: the role of physical, neuropsychological, and drug therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2017;19:62–73. (in Russian) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29463292>
44. Kovalchuk V.V. Basic theoretical and practical aspects of neurorehabilitation. *Effective pharmacotherapy*. 2018;24:10–22. (in Russian) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36309376>
45. Volodeeva E.A., Samarina S.Iu., Glotova M.E., et al. Effectiveness of complex rehabilitation in post-stroke patients treated with Cellex. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):34–41. (in Russian) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008134>
46. Volodeeva E.A., Samarina S.Yu., Glotova M.E., et al. The experience of using cellex in the complex rehabilitation of stroke patients in the late recovery period and the period of consequences. *Polyclinic*. 2019;5(2):48–52. (in Russian) [https://poliklin.ru/imagearticle/20195\(2\)/20195\(2\)-48.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/20195(2)/20195(2)-48.pdf)
47. Kulikov A.Yu., Abdrashitova G.T. Pharmaco-economic analysis of the use of the drug Cellex in the treatment of acute cerebral circulation disorders. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2016;4(2):56–63. (in Russian) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26137727>
48. Cheberda A.E., Belousova D.Y. Pharmaco-economic analysis of the use of Cellex in the treatment of ischemic stroke. *High-quality clinical practice*. 2018;1:25–34. (in Russian) doi: 10.24411/2588-0519-2018-10035