

Всероссийское общество неврологов
Национальная Ассоциация по борьбе с инсультом
Научно-исследовательский институт
цереброваскулярной патологии и инсульта

**Применение
пептидного нейропротектора
«СЕМАКС 1%»
в первые часы и дни
острого церебрального инсульта**

Под редакцией директора НИИ цереброваскулярной патологии
и инсульта ГОУ ВПО РГМУ Росздрава,
вице-президента Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом,
член-корреспондента РАМН, профессора В.И. Скворцовой

Методические рекомендации
для практического здравоохранения

Москва, 2011

Применение пептидного нейпротектора «Семакс 1%» в первые часы и дни острого церебрального инсульта

Под редакцией директора НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, вице-президента Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, член-корреспондента РАМН, профессора В.И. Скворцовой
Москва, 2011

Составители: профессор, д.м.н. Стаховская Л.В., к.м.н. Ефремова Н.М.,
к.м.н. Шамалов Н.А., к.м.н. Шетова И.М.

В методических рекомендациях представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения пептидного нейпротектора «Семакс 1%» в остром периоде церебрального инсульта.

Определены показания и противопоказания к назначению препарата, описаны схемы его применения, разработанные на основе современных концепций патогенеза ишемического инсульта.

Показана эффективность препарата «Семакс 1%» и отсутствие выраженных побочных эффектов у больных в острейшем периоде ишемического инсульта: значимое снижение показателя 30-дневной летальности, ускорение регресса очаговых двигательных, чувствительных и речевых нарушений, улучшение исхода заболевания к концу его острого периода и значительное снижение процента инвалидизации больных.

Методические рекомендации предназначены для неврологов, реаниматологов, терапевтов, научных сотрудников.

ВВЕДЕНИЕ

В связи со значительной частотой развития, высокими показателями заболеваемости и смертности, церебральный инсульт является в настоящее время актуальной медицинской и социальной проблемой.

Сосудистые заболевания головного мозга вышли в России на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди всех причин смерти населения, при этом ишемические поражения головного мозга занимают доминирующее положение в структуре цереброваскулярной патологии, составляя до 80% всех сосудистых заболеваний.

По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом в России церебральный инсульт ежегодно переносят более 450 тысяч человек, то есть каждые 1,5 минуты у кого-то из россиян впервые развивается данное заболевание, при этом до 200 тысяч случаев заканчиваются летальным исходом, а из выживших пациентов до 80% остаются инвалидами разной степени тяжести.

В последние годы отмечается значительный прогресс в изучении патогенеза сосудистых заболеваний мозга. На основании использования достижений молекулярной биологии, нейрохимии, нейроэндокринологии, расшифрован сложный каскад биохимических реакций, возникающих при церебральной ишемии и гипоксии, изучена фармакология мозгового кровообращения, создано большое количество лекарственных средств, способных воздействовать на кровоток и метаболизм мозга. Объединение усилий фундаментальных нейронаук и клинической неврологии способствовало раскрытию основных механизмов ишемического повреждения ткани мозга и поиску новых эффективных методов защиты церебральной ткани от ишемического повреждения.

В настоящее время установлена четкая временная последовательность молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых острой фокальной ишемией мозга. В течение первых 3 часов с момента острого нарушения мозгового кровообращения максимально представлен энергетический дефицит в ишемизированной ткани; через 3–6 часов развивается глутаматная эксайтотоксичность, нарушения кальциевого гомеостаза и лактат-ацидоз, угасающие к концу 1-х суток.

Отдаленные последствия ишемии появляются через 2–3 часа от момента гипоксии, достигают максимума к 12–36 часам, когда проис-

ходит развитие оксидантного стресса и локального воспаления; в более отсроченном периоде (на 2–3-и сутки) запускаются механизмы программированной клеточной гибели (апоптоз). Таким образом, отдаленные последствия сохраняются длительно (в течение нескольких месяцев), способствуя прогрессированию процессов атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии) в постинсультном периоде.

Снижение уровня мозгового кровотока и развертывающиеся на этом фоне быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада являются потенциальными мишенями для немедленных терапевтических воздействий – реперфузии (тромболизиса) и первичной нейропротекции. Эти направления терапии наиболее эффективны в первые минуты и часы от развития ишемического инсульта и чем длительнее период между появлением первых симптомов инсульта и началом терапии, тем менее они эффективны. Кроме того, активную реперфузию возможно проводить только в стационаре после исключения геморрагического компонента поражения и определения патогенетического варианта развития инсульта.

Развитие отсроченных механизмов повреждения ткани мозга в условиях церебральной ишемии обуславливает необходимость внедрения особого направления патогенетической терапии – нейропротекции, которая может применяться и на догоспитальном этапе даже при возможном геморрагическом характере инсульта. Так называемая вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии): избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса; активации микроглии и связанных с нею дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера; трофической дисфункции и апоптоза. Она может быть начата спустя 3–6 часов после развития инсульта и должна продолжаться, по меньшей мере, 7 дней.

Тесная взаимосвязь всех отдаленных последствий ишемии, а также общность их триггерных механизмов позволяют в рамках вторичной нейропротекции наряду с локальным воздействием использовать модулирующие влияния через системы регуляторов. Важную роль в регуляторном процессе играют эндогенные регуляторы функций ЦНС – нейропептиды. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, «нарезаются» из более крупных бел-

ковых молекул-предшественников ферментами протеолиза («процессинг») лишь «в нужном месте и в нужное время» в зависимости от потребностей организма. Нейропептиды существуют всего несколько секунд, но длительность их действия может измеряться часами. Образование нейропептида приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленное, эффект будет суммированным и продолжительным. Выход пептида может регулироваться несколькими регуляторными пептидами предыдущего каскада. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает аналогичное действие непептидных соединений. В зависимости от места высвобождения нейропептиды могут осуществлять медиаторную функцию (передачу сигнала от одной клетки к другой), модулировать реактивность определенных групп нейронов, стимулировать или тормозить выброс гормонов, регулировать тканевую метаболизм. Многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства. С учетом того, что нейропептиды легко проникают через гематоэнцефалический барьер (в отличие от полипептидных цепей факторов роста), трудно переоценить их потенциальную терапевтическую значимость.

Особого внимания заслуживает нейропептид с аминокислотной последовательностью Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro – «Семакс», синтезированный под руководством академика РАМН Ашмарина И.П. и академика РАН Мясоедова Н.Ф. учеными Института молекулярной генетики РАН. В экспериментах на культурах ткани и животных моделях церебральной ишемии, а также в клинических условиях установлены нейропротективные эффекты препарата «Семакс 1%», проявляющиеся его влиянием фактически на все механизмы отсроченной смерти нейронов: активацию микроглии и цитокиновый дисбаланс, воспаление, синтез оксида азота, оксидантный стресс, трофическую дисфункцию. Особенности применения препарата «Семакс 1%» отражены в настоящих методических рекомендациях.

Препарат «Семакс 1%» рекомендован к применению у больных с острым церебральным инсультом Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом.

Необходимо отметить, что препарат «Семакс 1%» включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 11.11.2010 № 1938-р), в

стандарты оказания догоспитальной и специализированной медицинской помощи больным с инсультом (приказ Минздравсоцразвития № 513 от 01.08.2007 г.), стандарты для Скорой медицинской помощи (приказы Минздравсоцразвития № 643 от 05.09.2006 г. и № 650 от 07.09.2006) и Состав медицинской укладки выездной бригады скорой медицинской помощи (Приказ Минздравсоцразвития № 445н от 11.06.2010).

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Проведенные исследования позволили разработать схемы применения препарата нейропротективного действия «Семакс 1%» в комплексной терапии острого периода ишемического инсульта.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показания: ишемическая болезнь головного мозга (ишемический инсульт и хроническая ишемия мозга).

Противопоказания: острые психические состояния, с осторожностью в случае наличия у больного сахарного диабета тяжелого течения в стадии декомпенсации.

Побочные эффекты: не выявлены.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

«Семакс» – нейропептид, состоящий из семи аминокислот: Метионил-Глутамил-Гистидил-Фенилаланил-Пролил-Глицил-Пролин (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), патент РФ № 2124365, 1997/1999, регистрационный номер № P N 000812/01 от 29.12.2006.

«Семакс» влияет на процессы отсроченной нейрональной гибели, включая локальное воспаление, образование оксида азота, оксидантный стресс и дисфункцию трофических факторов. Показано мощное, сопоставимое с эффектом NGF, трофотропное действие препарата на нейроны холинергической группы как в полной среде, так и в неблагоприятных условиях, обусловленных депривацией глюкозы и кислорода. Специфичность действия препарата «Семакс 1%» на популяцию холинергических нейронов базальных ядер переднего моз-

га была подтверждена результатами экспериментов, в которых показано отсутствие положительного влияния пептида на выживаемость ГАМК-ергических нейронов и зернистых клеток мозжечка. Направленное действие нейропептида на холинергические нейроны сопровождалось достоверным повышением активности фермента ацетилхолинэстеразы специфических структур мозга, что обычно коррелирует с улучшением процессов обучения и формирования памяти.

Установлено, что влияние препарата «Семакс 1%» на активность ацетилхолинэстеразы осуществляется за счет транскрипции гена, кодирующего одну из изоформ фермента.

Исследования с помощью микроэлектродной техники продемонстрировали действие препарата «Семакс 1%» на проводимость электротонического синапса между двумя идентифицированными нейронами. Показано, что через 14–30 мин после введения нейропептида в дозе 200 нМ отмечается двукратное увеличение коэффициента передачи нервного импульса. Улучшение проводимости сохранялось в течение 5–6 ч.

Также в экспериментах на животных моделях и исследованиях у здоровых добровольцев было продемонстрировано выраженное нейрометаболическое действие препарата, проявляющееся даже при назначении его в очень малых дозах (3–30 мкг/кг). Более высокие дозы препарата «Семакс 1%» (150–300 мкг/кг), не являясь токсичными и сохраняя нейрометаболические свойства малых доз, кроме того, оказывают выраженное антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое действие. При интраназальном введении «Семакс 1%» через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер, а терапевтическое действие при однократном введении продолжается 20–24 ч, что связано с его последовательной деградацией, при которой большая часть эффектов нейропептида сохраняется у его фрагментов.

Клинические испытания на здоровых добровольцах подтвердили безопасность препарата, отсутствие у него токсичности и гормональной активности.

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование пептидного нейропротектора «Семакс 1%» в лечении больных с ишемическим каротидным инсультом

Исследование эффективности и безопасности нейропротекторов у больных с ишемическим инсультом проводилось в неврологической клинике Российского государственного медицинского университета. Популяция исследуемых больных включала 160 человек (85 мужчин и 75 женщин; средний возраст $61,3 \pm 9,6$ года), у 97 из которых отмечался ишемический инсульт в системе левой, у 63 – правой внутренней сонной артерии); 68 больных были госпитализированы в первые 6 ч заболевания, 92 – между 6 и 12 ч после развития инсульта. Для проведения клинко-иммунобиохимического и клинко-нейрофизиологического исследования эффективности препарата «Семакс 1%» при поступлении больным на фоне стандартизированной базисной терапии рандомизированно и вслепую было интраназально назначено плацебо или «Семакс 1%» в одной из трех доз – 6; 12 и 18 мг/сут в течение 5 дней. Базисная терапия была максимально унифицирована и включала гемодилюцию, гепарин в низких дозах (при необходимости), ацетилсалициловую кислоту и осмотические диуретики (при необходимости). Блокаторы кальциевых каналов, глицин, пирацетам, препараты с нейротрофическими и модуляторными свойствами не использовали.

Оценка состояния больных включала общее и неврологическое обследование, анализ данных ЭКГ, клинических и биохимических анализов крови и цереброспинальной жидкости. КТ головного мозга проводили в первые 12 ч заболевания. Для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологического дефицита использовали Скандинавскую, Оргогозо и оригинальную шкалы; исход функционального восстановления оценивали по индексу Бартела. Мониторинг АД, частоты сердечных сокращений и ЭКГ проводили в течение первых 12 ч после начала терапии и на 3-и, 5-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки. Неврологический статус оценивали при поступлении пациентов, по окончании лечения препаратом «Семакс 1%» (на 6-е сутки) и в конце исследования (на 30-е сутки). Оценку по индексу Бартела осуществляли на 30-е сутки. Смертность и побочные эффекты препарата, безопасность терапии отслеживали в течение всего исследования (30 дней).

Иммунобиохимическое исследование включало определение концентрации триггеров воспалительного ответа: ИЛ- 1β , ФНО- α и ИЛ-8; основного маркера воспалительных реакций – СРБ; противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и TGF- β 1; нейротрофинов NGF и BDNF (совместно с Институтом молекулярной генетики РАН, НИИ фармакологии РАМН им. В. В. Закусова, лабораторией мембранологии Научного центра здоровья детей РАМН); содержания вторичных продуктов ПОЛ, СОД, cGMP, N-ацетилнейраминовой кислоты и нейротрансмиттерных аминокислот (глутамата, аспартата, глицина и ГАМК) в цереброспинальной жидкости; а также титра аутоантител к фенциклидин-связывающему белку глутаматных NMDA рецепторов в сыворотке крови (совместно с Институтом мозга человека РАН). Лабораторные исследования сыворотки крови проводили при поступлении больного в клинику и затем в первые 6, 9, 12 и 24 ч, на 3-и, 5-е и 21-е сутки после развития ишемического инсульта. Исследования цереброспинальной жидкости были выполнены при поступлении больного в клинику, перед назначением препарата «Семакс 1%» или плацебо, и на 3-и сутки.

Для изучения влияния препарата «Семакс 1%» на функциональное состояние головного мозга был проведен нейрофизиологический мониторинг спонтанной биоэлектрической активности мозга с помощью ЭЭГ с частотно-спектральным анализом и ТСК ЭЭГ, а также исследование ССВП с их картированием. Комплекс исследований осуществляли при поступлении больного в клинику, на фоне первого введения препарата и в течение последующих 4 ч, а также повторно на 6-е (по окончании курса лечения) и 21-е (по окончании острого периода) сутки инсульта по общепринятым методикам.

В качестве основных «конечных точек» исследований были выбраны безопасность препарата, степень регресса неврологического дефицита по шкалам Оргогозо, Скандинавской и оригинальной, степень функционального восстановления по индексу Бартела и 30-дневная летальность.

Результаты исследования подтвердили безопасность препарата «Семакс 1%». Среди побочных эффектов отмечены лишь побледнение слизистой оболочки полости носа у 10% больных и легкое (не более чем на 10% выше «привычных» значений), быстро купируемое повышение концентрации глюкозы в крови у 7,4% пациентов, страдающих сахарным диабетом. Значимого влияния препарата на уровень АД и ЭКГ, других побочных эффектов не обнаружено.

Прирост суммарного клинического балла при каротидном ишемическом инсульте разной степени тяжести (M±m)

Шкалы	Группы больных	Плацебо (n = 40)	«Семакс 1%», доза		
			6 мг/сут (n = 40)	12 мг/сут (n = 40)	18 мг/сут (n = 40)
К 6–м суткам заболевания					
Оргогозо	инсульт средней тяжести	15,9±1,07	16,5±1,3	20,0±1,5 *	18,3±1,8 *
	тяжелый инсульт	5,5±1,5	5,9±1,5	19,5±2,7 **	22,7±3,1 ***
Скандинавская	инсульт средней тяжести	6,45±1,72	7,5±1,5	12,0±1,8 *	8,93±1,7
	тяжелый инсульт	2,0±1,75	3,5±1,7	10,0±1,2 **	13,4±1,63 *** ^
Оригинальная	инсульт средней тяжести	2,45±0,23	2,95±0,33	4,0±0,32 *	4,5±0,47
	тяжелый инсульт	-0,22±0,60	1,5±0,65	2,5±0,23 ***	2,45±0,3 ***
К 30–м суткам заболевания					
Оргогозо	инсульт средней тяжести	29,1±2,93	31,1±2,33	39,0±2,33 **	34,95±1,7 * ^
	тяжелый инсульт	23,3±2,9	27,5±2,35	37,5±2,7 ***	41,5±2,91 ***
Скандинавская	инсульт средней тяжести	13,2±1,5	16,1±1,6	21,4±1,4 ***	18,7±0,9 ** ^
	тяжелый инсульт	12,1±2,2	13,5±2,0	18,7±1,83 **	20,1±2,3 ***
Оригинальная	инсульт средней тяжести	5,1±0,4	5,6±0,5	7,6±0,7 *	6,4±0,5 ** ^
	тяжелый инсульт	7,0±0,7	7,75±0,6	8,3±0,5 *	9,3±0,6 *

Примечания

1. Достоверность различий с группой «плацебо»: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,0001$.
2. Достоверность различий с группой больных, леченных препаратом «Семакс 1%» в дозе 6 мг/сут: ^ – $p < 0,01$.

в дозе 6 мг/сут. Наиболее выраженной положительная клиническая динамика оказалась при использовании дозы 18 мг/сут. Вместе с тем при использовании малых доз семакса (6 мг/сут) значимых различий в темпе и выраженности клинической динамики с группой «плацебо» выявлено не было (см. табл. 1).

К 30-м суткам в группах больных, леченных препаратом «Семакс 1%» в дозах 12–18 мг/сут, было зарегистрировано увеличение доли больных с хорошим восстановлением (75% по индексу Бартела) по сравнению с дозой препарата 6 мг/сут (37,5%) и плацебо (20%). Различия были более выражены у больных с инсультом средней тяже-

При клиническом анализе установлено достоверное ($p < 0,05$ по критерию Фишера) снижение летальности в группах больных, леченных препаратом «Семакс 1%» в дозах 12 и 18 мг/сут по сравнению с группой больных, получавших препарат «Семакс 1%» по 6 мг/сут и плацебо (5; 2,5; 7,5 и 12,5% соответственно).

Сопоставление клинической динамики в группах больных, получавших препарат «Семакс 1%» и плацебо, показало достоверное ускорение регресса неврологических нарушений на фоне лечения препаратом «Семакс 1%» в дозе 12–18 мг/сут: при инсульте средней тяжести ($p < 0,01–0,05$) и тяжелом ($p < 0,001–0,05$; табл. 1).

При ишемических инсультах средней тяжести с преобладанием в клинической картине очаговых неврологических симптомов эффективность препарата «Семакс 1%» в дозе 12–18 мг/сут проявлялась с 1-го дня лечения в виде повышения общей активности больных и улучшения их эмоционального состояния. У 93,4% из них отмечалось регрессирующее течение острого периода инсульта со стабильным регрессом неврологических нарушений, тогда как в аналогичной по тяжести группе «плацебо» данный показатель составил лишь 71,4%. Кроме того, в группах больных с инсультом средней тяжести, леченных препаратом «Семакс 1%», не было зарегистрировано летальных исходов. К 6-м и 30-м суткам заболевания на фоне применения препарата «Семакс 1%» в дозах 12 и 18 мг/сут отмечалось достоверное ускорение регресса очаговой симптоматики к 6-м (по окончании курса лечения) и 30-м суткам инсульта со значительным ускорением темпов восстановления двигательных и речевых функций ($p < 0,01–0,05$ по сравнению с плацебо и препаратом «Семакс 1%» в дозе 6 мг/сут). При этом, наиболее выраженный терапевтический эффект оказывал препаратом «Семакс 1%» в дозе 12 мг/сут ($p < 0,05$ по сравнению с 18 мг/сут) (см. табл. 1).

При тяжелом инсульте применение препарата «Семакс 1%» в дозах 12 и 18 мг/сут позволяло достоверно ускорить регресс общемозговых и вегетативных симптомов заболевания. У 84,7% тяжелобольных, леченных препаратом «Семакс 1%», отмечено регрессирующее течение инсульта (в группе «плацебо» – у 63,2%). Статистический анализ динамики неврологического статуса выявил ускоренный регресс неврологического дефицита на 6-е и 30-е сутки у тяжелобольных, леченных препаратом «Семакс 1%» в дозах 12 и 18 мг/сут, по сравнению с больными, принимавшими плацебо или препарат «Семакс 1%»

сти, принимавших препарат «Семакс 1%» в дозе 12 мг/сут, и у тяжелобольных, принимавших препарат в дозе 18 мг/сут ($p < 0,01$ по сравнению с аналогичными по тяжести группами «плацебо», табл. 2).

Таблица 2

**Степень функционального восстановления (по индексу Бартела)
к 30-м суткам каротидного ишемического инсульта**

Исход функционального восстановления	Плацебо (n = 40)	препарат «Семакс 1%», доза		
		6 мг/сут (n = 40)	12 мг/сут (n = 40)	18 мг/сут (n = 40)
Группа в целом:				
смерть	7/40 (17,5%)	3/40 (7,5%)	2/40 (5%) #	1/40 (2,5%) #
тяжелая инвалидизация	9/40 (22,5%)	4/40 (10%)	2/40 (5%) #	2/40 (5%) #
умеренная инвалидизация	16/40 (40%)	18/40 (45%)	6/40 (15%) ## ***	7/40 (17,5%) # **
хорошее восстановление	8/40 (20%)	15/40 (37,5%)	30/40 (75%) ### **	30/40 (75%) ### **
Инсульт средней тяжести:				
смерть	1/21 (4,8%)	0/20 (0%)	0/21 (0%)	0/20 (0%)
тяжелая инвалидизация	2/21 (9,6%)	0/20 (0%)	0/21 (0%)	0/20 (0%)
умеренная инвалидизация	11/21 (52,4%)	10/20 (50%) ###	1/21 (4,8%) ***	2/20 (10%) ***
хорошее восстановление	7/21 (33,2%)	10/20 (50%)	20/21 (95,2%) ### ***	18/20 (90%) ### **
Тяжелый инсульт:				
смерть	4/19 (21,1%)	3/20 (15%)	2/19 (10,5%)	1/20 (5%)
тяжелая инвалидизация	8/19 (42,1%)	4/20 (20%)	2/19 (10,5%) #	2/20 (10%) #
умеренная инвалидизация	5/19 (26,3%)	8/20 (40%)	5/19 (26,4%)	5/20 (25%)
хорошее восстановление	2/19 (10,5%)	5/20 (25%)	10/19 (52,6%) #	12/20 (60%) #

Примечания

1. Исход функционального восстановления оценен по индексу Бартела: 0–45 баллов – тяжелая инвалидизация, 50–70 – умеренная, 75–100 – минимальное ограничение или полное восстановление неврологических функций.
2. Тяжесть инсульта оценена по шкале Оргогозо на момент госпитализации: более 40 баллов – инсульт средней тяжести, 40 и менее – тяжелый.
3. Достоверность различий с группой «плацебо»: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$.
4. Достоверность различий с группой больных, леченных препаратом «Семакс 1%» в дозе 6 мг/сут: * – $p < 0,05$; * – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В зависимости от сроков начала терапии (через 2–6 или 6–12 ч после развития инсульта) установлены преимущества раннего (в пределах 6-часового интервала) применения нейропротектора. В этом случае определяли достоверно более выраженную восстановительную динамику по всем использованным клиническим шкалам.

Иммунобиохимическое исследование, проведенное в первые часы инсульта (до назначения терапии) выявило, что у всех больных имеет место дисбаланс про- и противовоспалительных пептидергических систем мозга с достоверным увеличением содержания в цереброспинальной жидкости триггеров воспалительного ответа (ИЛ-1 β , $p < 0,001$; ФНО- α , $p < 0,05$) и СРБ ($p < 0,001$).

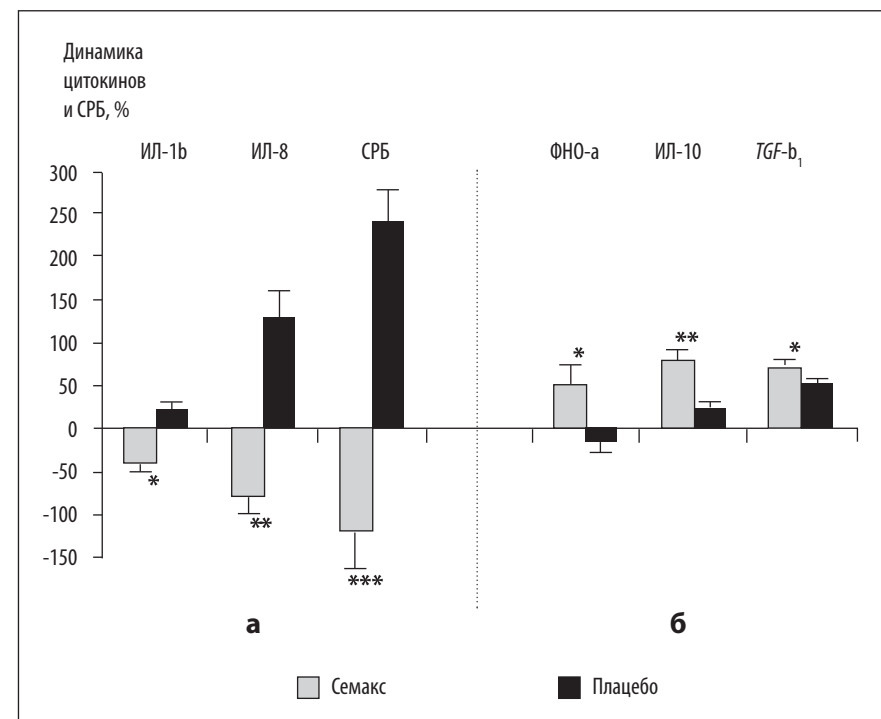
К 3-м суткам у больных, леченных препаратом «Семакс 1%», независимо от тяжести и варианта течения заболевания отмечали достоверно более выраженный по сравнению с больными, получавшими плацебо, прирост концентрации ИЛ-10 и ФНО- α , характеризующихся противовоспалительным и модуляторным действием, а также значимое снижение уровня СРБ при тенденции к уменьшению содержания в цереброспинальной жидкости провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 (рис. 1).

Степень снижения уровня СРБ имела отрицательную корреляционную связь с выраженностью прироста суммарного клинического балла по шкалам Оргогозо ($r=0,7$) и Скандинавской ($r=0,5$) к концу острейшего периода инсульта, что позволяет считать уменьшение концентрации СРБ в цереброспинальной жидкости значимым маркером эффективности проводимой терапии.

У больных, леченных препаратом «Семакс 1%», к 3-м суткам заболевания установлено статистически значимое увеличение концентрации BDNF в цереброспинальной жидкости на 122%; в группе получавших плацебо содержание нейротрофина повышалось лишь на 89% по сравнению с показателем первого дня заболевания ($p < 0,01$). В то же время не выявлено влияния препарата «Семакс 1%» на концентрацию NGF: степень ее повышения была сопоставима с таковой в группе «плацебо» (на 38 и 36% соответственно). Избирательное действие препарата «Семакс 1%» на нейротрофины, по-видимому, обусловлено разной их природой. Преимущественное влияние препарата на BDNF подтверждает его тропность к глиальной ткани.

Оценка выраженности свободнорадикальных процессов и активности антиоксидантной системы показала более низкие значения содержания вторичных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБКРП) у больных, леченных препаратом «Семакс 1%». Различия с группой «плацебо» были достоверными при тяжелых формах инсульта (увеличение концентрации ТБКРП на 10 и 62% соответственно; $p < 0,05$).

Динамика уровней цитокинов и СРБ в цереброспинальной жидкости к 3-м суткам после развития каротидного ишемического инсульта



а – провоспалительные цитокины и СРБ; б – противовоспалительные цитокины, I – ИЛ-1 β ; II – ИЛ-8; III – СРБ; IV – ФНО- α ; V – ИЛ-10; VI – TGF- β_1 . Достоверность различий с группой плацебо: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Изучение концентрации СОД в цереброспинальной жидкости подтвердило обнаруженную ранее зависимость между ее увеличением к 3-м суткам заболевания и положительной клинической динамикой к 30-м суткам. Лечение препаратом «Семакс 1%» вызывало статистически значимое повышение уровня СОД при тяжелых инсультах: на 72% по сравнению с аналогичной по тяжести группой «плацебо» ($p < 0,05$).

Также у больных с тяжелыми формами инсульта, получавших препарат «Семакс 1%», выявлено достоверное снижение уровня сGMP в цереброспинальной жидкости к 3-м суткам заболевания ($p < 0,01-0,05$ по сравнению с группой «плацебо», рис. 2).

Известно, что взаимосвязь между реакциями активированной микроглии, оксидантного стресса и синтезом сGMP опосредуется через систему оксида азота. В связи с этим было предположено и в последствии экспериментально подтверждено, что причиной торможения процессов ПОЛ, активации синтеза СОД и снижения уровня сGMP является угнетение образования оксида азота, обусловленное как прямым действием препарата «Семакс 1%» на молекулярные триггерные механизмы, так и его опосредованным влиянием через нормализацию баланса цитокинов и повышение уровня противовоспалительных факторов.

С учетом статистически значимого снижения уровня сGMP на фоне терапии препаратом «Семакс 1%», а также экспериментальных данных о влиянии сGMP на процессы кальциевого тока через агонист-зависимые каналы глутаматных NMDA рецепторов представляло интерес проанализировать изменения титра аутоантител к фенциклидин-связывающему белку NMDA рецепторов у больных, получавших препарат «Семакс 1%» и плацебо. У всех обследованных, начиная с первых часов после развития инсульта, определяли повышенные титры аутоантител. Лечение препаратом «Семакс 1%» вызывало достоверное снижение титра у тяжелобольных в период от 6 ч до 3-х суток заболевания ($p < 0,01$ по сравнению с группой получавших «плацебо»), что могло служить косвенным доказательством уменьшения дисфункции NMDA рецепторов, вызванной избытком экстрацеллюлярного глутамата (рис. 3).

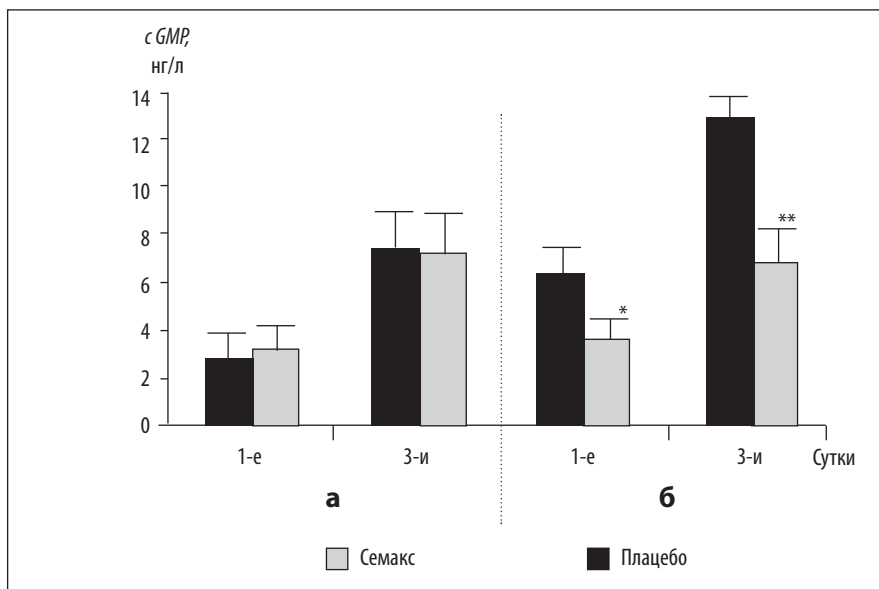
При исследовании концентрации нейротрансмиттерных аминокислот в цереброспинальной жидкости с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии не обнаружено достоверных различий в концентрации глутамата и аспартата между группами больных,

принимавших препарат «Семакс 1%» и плацебо ($p > 0,05$). Вместе с тем было выявлено достоверное повышение уровня ГАМК у больных, леченных препаратом «Семакс 1%» ($p < 0,01$ по сравнению с получавшими плацебо).

Таким образом, препарат «Семакс 1%» вызывает цепочку метаболических превращений: устраняет дисбаланс цитокинов вследствие значительного уменьшения уровня индукторов воспаления и повышения содержания противовоспалительных и нейротрофических факторов, что приводит к угнетению локальной воспалительной реакции и улучшению трофического обеспечения мозга.

Рисунок 2

Содержание cGMP в плазме крови больных с каротидным ишемическим инсультом



а – инсульт средней тяжести; б – тяжелый инсульт. Достоверность различий с группой плацебо: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

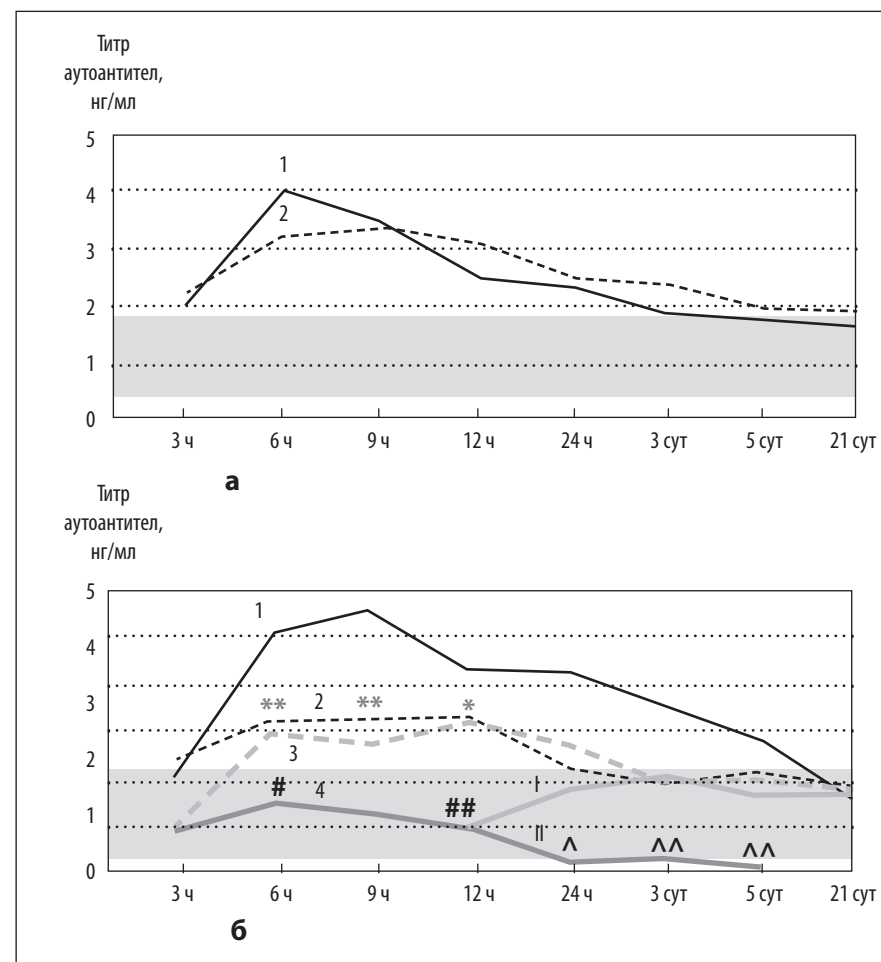
Результатом этого являются торможение генерации оксида азота и далее – повышение концентрации СОД, угнетение процессов ПОЛ и синтеза cGMP. Уменьшение продукции cGMP вызывает изменения активности глутаматных рецепторов, что может оказывать влияние в целом на уровень глутаматной «эксайтотоксичности» (схема 1).

Метаболические превращения, индуцированные препаратом «Семакс 1%», фактически образуют замкнутую цепь взаимосвязанных реакций, что является одним из объяснений длительного последствия препарата.

В качестве маркера морфологического повреждения была выбрана концентрация N-ацетилнейраминовой кислоты, являющейся одним из основных продуктов деградации нейрональных мембран. При проведении исследования выявлено предотвращение повышения уровня N-ацетилнейраминовой кислоты в цереброспиналь-

Рисунок 3

Титры аутоантител к фенциклидин-связывающему белку глутаматных NMDA рецепторов в сыворотке крови больных, находящихся в состоянии средней тяжести (а) и тяжелом (б)

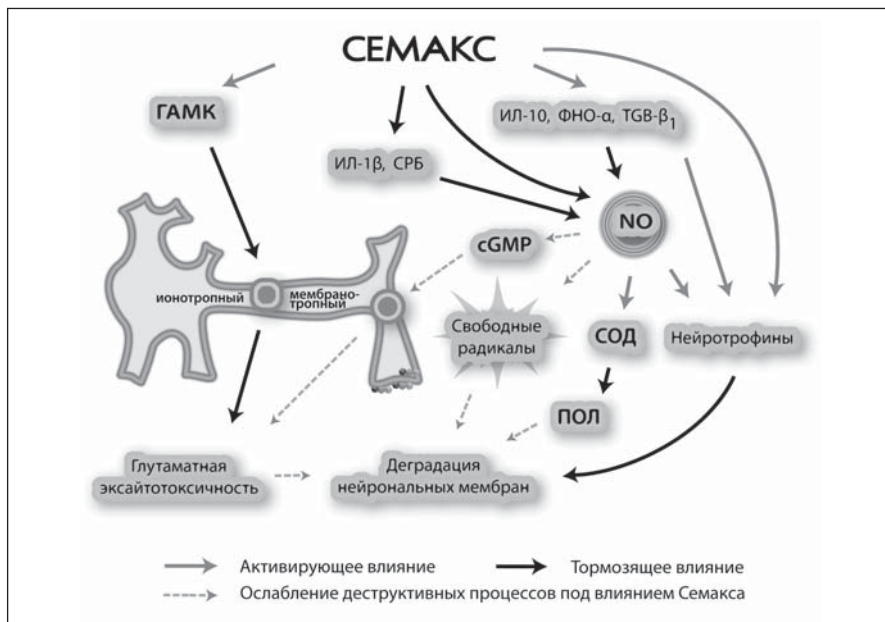


1 – плацебо, 2 – «Семакс»; 3 и 4 – «Семакс» и плацебо (соответственно) у больных в состоянии крайней тяжести.

I – выжившие больные; II – умершие. Тонированная область – норма.

Достоверность различий с группой плацебо: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; достоверность различий с показателем у больных в состоянии крайней тяжести, принимавших препарат «Семакс 1%»: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$; достоверность различий с выжившими больными: ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$

Механизм действия препарата «Семакс»



ИЛ-1β	интерлейкин один бета	NO	оксид азота
СРБ	С-реактивный белок	ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ИЛ-10	интерлейкин 10	cGMP	циклический гуанозин монофосфат
ФНО-α	фактор некроза опухоли альфа	СОД	супероксиддисмутаза
TGF-β ₁	фактор роста опухоли бета один	ПОЛ	перекисное окисление липидов

ной жидкости больных с инсультом средней тяжести и достоверное ($p < 0,01$ по сравнению с группой «плацебо») снижение ее концентрации у тяжелобольных на фоне лечения препаратом «Семакс 1%» (рис. 4), что подтверждало нейропротективную направленность.

Сопоставительное изучение эффектов препарата «Семакс 1%» в зависимости от сроков начала терапии (в первые 2–6 или 6–12 часов после развития инсульта) показало, что при раннем введении препарата (в 6-часовом интервале) нормализация иммунобиохимического паттерна была достоверно более выраженной и коррелировала с опережающим увеличением суммарного клинического балла (по шкалам Оргогозо и Скандинавской) и ускорением восстановления нарушенных неврологических функций (по индексу Бартела).

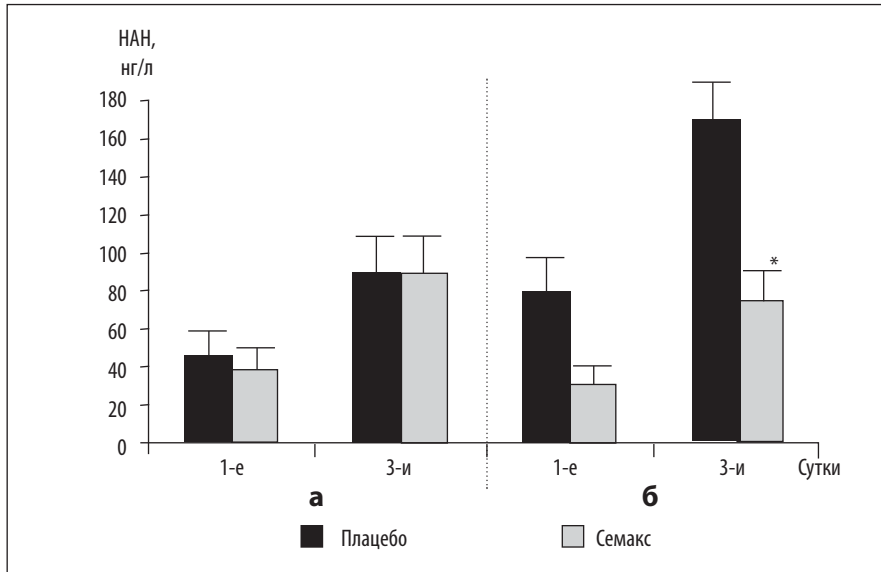
Полимодальное нейрофизиологическое мониторирование установило, что на фоне первого введения препарата «Семакс 1%» у 87% больных с инсультом средней тяжести наблюдали увеличение мощности основного α-диапазона, более выраженное в «интактном» полушарии с увеличением когерентности по доминирующему αα-ритму – благоприятным прогностическим признаком, предшествующим дальнейшей нормализации основного ритма (рис. 5). Однако при статистическом сопоставлении усредненных по группе картограмм ЭЭГ до и после введения первой дозы препарат не выявлено достоверных изменений частотно-мощностных характеристик спектра ЭЭГ. К 6-м суткам инсульта у больных с состоянием средней тяжести, леченных препаратом «Семакс 1%», наблюдалась более полная нормализация паттерна ЭЭГ, чем в группе получавших плацебо: достоверное ускорение α-1-ритма в среднем на 1–2 Гц, билатеральное увеличение его мощности с регрессом межполушарной асимметрии (у 37,5% – полным) (см. рис. 5). У больных, не имевших при первом исследовании фокальных изменений на ЭЭГ (43,5%), к 6-м суткам не происходило формирования очага медленной δ-θ-активности в проекции ишемического поражения, тогда как более чем у половины больных, получавших плацебо, формировался θ-фокус (4–6,5 Гц).

У 82,3% тяжелобольных из группы с применением препарата «Семакс 1%» уже при первом исследовании регистрировали раннее фокальное увеличение амплитуды δ-θ-активности в проекции очага ишемии. У 23,5% определяли нестабильные частотные спектры ЭЭГ с появлением билатеральной «взрывной» активности в диапазонах α-β-частот, что свидетельствовало о «раздражении» глубинных мезодиэнцефальных структур мозга. По окончании курса лечения препаратом «Семакс 1%» у всех тяжелобольных были зарегистрированы стабильные частотные спектры ЭЭГ и снижение общего энергетического уровня спектра. Вместе с тем у 41,17% тяжелобольных фокальные изменения сохранялись на протяжении всего острого периода инсульта, что коррелировало с формированием стойкого очагового дефекта в неврологическом статусе (рис. 5).

Преимущественное влияние препарата «Семакс 1%» на состояние неспецифических проводящих систем мозга, выявленное при многоканальной записи ССВП различных модальностей, показало, что введение препарата «Семакс 1%» вызывает значительное увеличение амплитуд и уменьшение латентностей средне- и длиннола-

Рисунок 4

Содержание НАНК в цереброспинальной жидкости больных с каротидным ишемическим инсультом



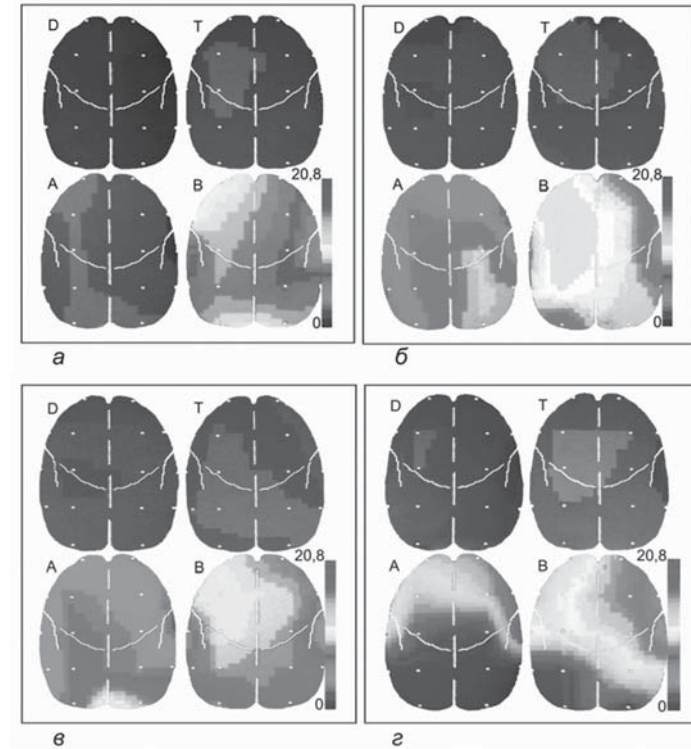
а – инсульт средней тяжести; *б* – тяжелый инсульт. Достоверность различий с группой плацебо: * – $p < 0,01$

тентных компонентов ССВП как в ишемизированном, так и в «интактном» полушарии. Этот эффект препарата «Семакс 1%» был более выражен у больных в состоянии средней тяжести с исходно благоприятным прогностическим вариантом паттерна ЭЭГ. К 6-м суткам после развития инсульта данные тенденции сохранялись и нарастали, отмечалась достоверная нормализация зонального распределения длинноталентных пиков (рис. 6).

Таким образом, проведенное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование установило безопасность и хорошую переносимость нейропептида «Семакс 1%» при лечении больных с каротидным ишемическим инсультом, отсутствие у него значимых побочных эффектов. Интраназальное введение препарата «Семакс 1%» в суточной дозе 12–18 мг на протяжении 5 дней заболевания позволило достоверно снизить летальность, улучшить клинический исход инсульта и повысить степень восстановления на-

Рисунок 5

Картограммы ЭЭГ больного К., 49 лет, с состоянием средней тяжести, в дельта (D)-, тета (Т)-, альфа (А)- и бета (В)- диапазонах на фоне лечения препаратом «Семакс 1%»



а – первые 6 ч после развития ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (до введения препарата «Семакс 1%»): низкий энергетический уровень частотного спектра ЭЭГ (менее 20 мкВ²/Гц). Низкая мощность альфа-диапазона, нарушение зонального распределения альфа-ритма. На фоне низкой мощности медленных частотных диапазонов определяется умеренно выраженная межполушарная асимметрия (МПА) по тета-ритму, $S>D$; *б* – через 1,5 ч после первого введения 12 мг препарата «Семакс 1%»: нарастание мощности альфа-1-диапазона (7–10 Гц) на 40–53% по сравнению с исходным уровнем, преимущественно в затылочно-центральных отведениях «интактного» полушария с формированием МПА, $S>D$, сохранение МПА по тета-ритму, $S>D$, при отсутствии тенденции к нарастанию его мощности; *в* – через 3 часа после первого введения препарата «Семакс 1%»: стабилизация мощности альфа-диапазона на уровне, превышающем исходный на 30–35%, тенденция к регрессу МПА по альфа- и тета-ритмам; *г* – на 6-е сутки инсульта (по окончании курса лечения препаратом «Семакс 1%»): средний энергетический уровень частотного спектра ЭЭГ (40–60 мкВ²/Гц) с доминантной частотой в альфа-1-диапазоне (9 Гц); билатеральное нарастание мощности альфа-диапазона с регрессом МПА и нормализацией зонального распределения, отсутствие тенденции к увеличению мощности дельта- и тета-диапазонов, сохранение МПА по тета-ритму прежней выраженности.

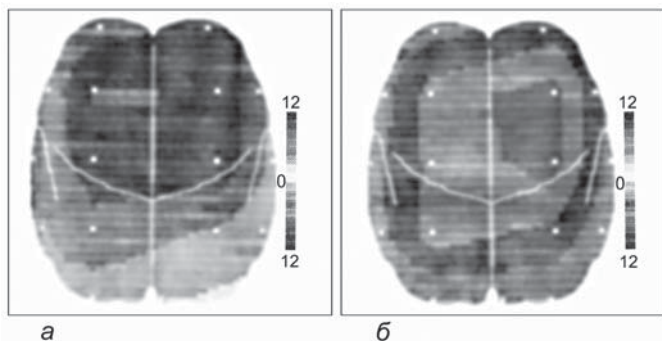
рушенных неврологических функций у больных с разными тяжестью и вариантом развития заболевания, в том числе при наиболее тяжелых формах инсульта, обусловленных эмболическими и тромботическими окклюзиями интракраниальных отделов артерий мозга.

Установлены иммуномодуляторная и нейротрофическая активность препарата «Семакс 1%», сдвигающая баланс пептидергических систем мозга в сторону преобладания противовоспалительных и трофических защитных факторов (ИЛ-10, ФНО- α , NGF- β 1, BDNF, NGF) над факторами, поддерживающими воспалительную реакцию (ИЛ-8, СРБ); влияние препарата на процессы оксидантного стресса (синтез оксида азота, ПОЛ, антиоксидантную систему СОД), состояние глутаматных рецепторов и баланс нейротрансмиттерных аминокислот.

Положительное действие препарата «Семакс 1%» коррелирует с его нормализующим влиянием на функциональную активность мозга, о котором свидетельствуют данные полимодального нейрофизиологического мониторинга.

Рисунок 6

Картограммы компонента P_{240} соматосенсорных вызванных потенциалов на фоне лечения препаратом «Семакс 1%»



а – до первого введения препарата «Семакс 1%» (первые 6 ч заболевания); б – на 6-е сутки после развития инсульта (по окончании курса лечения препаратом «Семакс 1%»). Увеличение амплитуды, уменьшение латентного периода и нормализация зонального распределения пика P_{240}

Использование пептидного нейропротектора «Семакс 1%» в лечении больных с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе

Патогенетические и клинические особенности вертебрально-базилярных инсультов обусловили интерес к изучению действия препарата «Семакс 1%» при острой фокальной ишемии стволово-мозжечковых структур мозга. В связи с этим было проведено дополнительное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата «Семакс 1%» у больных в остром периоде вертебрально-базилярного ишемического инсульта.

«Семакс 1%» получали 25 больных (15 мужчин и 10 женщин), из которых 16 (64%) поступили в клинику в состоянии средней тяжести, 9 (36%) – в тяжелом. Препарат вводили интраназально в суточной дозе 12 мг независимо от тяжести заболевания.

Базисная оценка состояния больных включала общее и неврологическое обследование, анализ данных ЭКГ, клинических и биохимических анализов крови и цереброспинальной жидкости. КТ головного мозга проводили в первые 24 ч после развития инсульта. Для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологического дефицита использовали оригинальную клиническую шкалу. Неврологический статус оценивали при поступлении, по окончании лечения глицином (на 6-й день) и в конце исследования (на 30-е сутки). Мониторинг АД, частоты сердечных сокращений и ЭКГ проводили в течение первых 6 ч после начала терапии и на 3-и, 5-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки.

Для мониторингового контроля, за функциональным состоянием ствола мозга осуществляли комплексное нейрофизиологическое исследование, включавшее транскраниальную кортикальную магнитную стимуляцию, изучение коротколатентных стволовых вызванных потенциалов на акустическую стимуляцию, электронейромиографию (исследование V, VII, XII черепных нервов). Весь комплекс методов проводили в первые часы развития инсульта (при поступлении больного в клинику), через 40–50 мин после 1-го приема нейропротектора, а также на 6-е сутки заболевания.

Ретроспективный анализ показал, что при первом введении препарата «Семакс 1%» не оказывал существенного влияния на общее состояние больных, однако к концу курса лечения (на 6-е сутки) у

всех обследованных был установлен значительный регресс обще- мозговых и очаговых неврологических симптомов, достоверно опережавший по выраженности показатели в группах больных, получавших плацебо ($p < 0,01$). Положительное действие препарата «Семакс 1%» проявлялось в равной степени при разных вариантах течения инсульта. Результаты оценки динамики отдельных очаговых проявлений свидетельствовали о преимущественном влиянии препарата на выраженность координаторных нарушений. «Семакс 1%» оказался наиболее эффективным при раннем, в пределах первых 6 ч назначении.

Нейрофизиологическое изучение установило, что «Семакс 1%» оказывает сильное позитивное действие на функциональное состояние сегментарных структур и сенсорных систем мозга и значительно быстрее по сравнению с плацебо нормализует проведение по слуховой сенсорной системе (по данным исследования коротколатентных стволовых вызванных потенциалов (КСВП). К 6-м суткам инсульта у всех 25 больных, леченных препаратом «Семакс 1%», отмечалась нормализация межпиковых интервалов N1-N5 и N3-N5 КСВП на стороне ишемического поражения, что отражало улучшение функционального состояния оральных отделов ствола мозга. В группе больных, получавших плацебо, подобная положительная динамика наблюдалась лишь в 23% случаев соответственно.

Было отмечено выраженное действие препарата «Семакс 1%» на параметры раннего компонента мигательного рефлекса, особенно у больных с наиболее грубым сегментарным поражением систем V и VII черепных нервов. К 6-м суткам заболевания у них наблюдалась почти полная нормализация латентного периода раннего компонента – до $11,72 \pm 0,2$ мс (при норме 10,5–11,5 мс), тогда как в группе больных, получавших плацебо, при исходной сопоставимости показателей латентный период к этому сроку был более длительным ($12,85 \pm 0,3$ мс, $p < 0,05$).

«Семакс 1%» достоверно улучшал восстановительную динамику, ускорял регресс общемозговых и очаговых неврологических нарушений у больных с инсультом разной степени тяжести, особенно при раннем его применении, а также оказывал нормализующее влияние на функциональное состояние сегментарных структур и сенсорных проводниковых систем ствола мозга. Все это свидетельствует о целесообразности использования препарата «Семакс 1%» в комплексной терапии вертебрально-базиллярного инсульта, в том числе с целью создания благоприятного фона для реперфузионной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенных рандомизированных клинических испытаний российского нейропептидного препарата «Семакс 1%» в остром периоде ишемического инсульта, следует сделать заключение, что препарат безопасен, хорошо переносится больными, не обладает токсичностью и значимыми побочными эффектами.

«Семакс» оказывает сильное комплексное нейропротективное действие, основными компонентами которого являются иммуномодуляция, торможение глиальных реакций воспаления, улучшение трофического обеспечения мозга, торможение синтеза оксида азота и реакций оксидантного стресса. Кольцевые цепи индуцированных Семаксом метаболических реакций оказывают воздействия на все основные механизмы отдаленных последствий ишемии, что подчеркивает перспективность его применения с целью нейропротекции у больных с ишемическим инсультом. Таким образом, первый представитель группы регуляторных нейропептидов – «Семакс 1%» прошел успешную апробацию в клинических условиях, что позволяет рекомендовать его в качестве нейропротектора к включению в комплекс интенсивной терапии ишемического инсульта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Лечение препаратом «Семакс 1%» наиболее эффективно при каротидном ишемическом инсульте, также положительные эффекты препарата проявляются и при вертебрально-базиллярной локализации сосудистого поражения. «Семакс 1%» снижает 30-дневную летальность, улучшает клинический исход инсульта и повышает степень функционального восстановления, особенно в случаях раннего начала терапии, в первые 6 часов заболевания.

Изучение дозозависимой эффективности препарата показало, что оптимальная суточная доза при инсультах средней тяжести (на момент поступления балл по шкале Оргогозо более 40) – 12 мг *, при тяжелых инсультах (балл по шкале Оргогозо 40 и менее) – 18 мг *.

Содержание действующего вещества в 1-й капле препарата «Семакс 1%» – 0,5 мг

Схема применения препарата:

1. Начало терапии – в первые 6–12 часов от момента развития заболевания.
2. Лечение проводится на фоне базисной терапии, включающей гемодилюцию низкомолекулярными декстранами в объеме 400–800 мл/сут, препаратами, направленными на нормализацию жизненно важных функций: дыхания, кровообращения, стабилизацию артериального давления на уровне, превышающем на 10–15 мм рт. ст. привычные для больного значения, борьбу с отеком мозга, купирование судорожного синдрома и вегетативных нарушений при их наличии.
3. Оптимальными суточными дозами препарата «Семакс 1%» являются: при инсульте средней тяжести – 12 мг (по 3 капли 1% раствора в каждый носовой ход 4 раза в день), при тяжелом инсульте – 18 мг (по 3 капли 1% раствора в каждый носовой ход 6 раз в день).
4. Продолжительность лечения – не менее 5 дней; при хорошей переносимости и при отсутствии противопоказаний возможен более длительный прием препарата.

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «СЕМАКС 1%»

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

*Распоряжение Правительства РФ
от 11 ноября 2010 г. N 1938-р*

Скорая Медицинская Помощь

*Приказ Минздравсоцразвития № 643
от 05.09.2006 г.
Стандарт медицинской помощи больным
с инсультом*

*Приказ Минздравсоцразвития № 650
от 07.09.2006 г.
Стандарт медицинской помощи больным
с комой неуточненной*

*Приказ Минздравсоцразвития
от 11 июня 2010 г. N 445н
Состав медицинской укладки выездной
бригады скорой медицинской помощи*

Стационар

*Приказ Минздравсоцразвития № 513
от 01.08.2007 г.
Стандарт медицинской помощи
больным с:
Преходящими ТИА
Инфарктом мозга
Инсультом
Субарахноидальном кровоизлиянием,
внутричерепным кровоизлиянием*

Утверждено Распоряжением
Правительства РФ
от 11 ноября 2010 г. N 1938-р

Утверждено приказом
Министерства здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
от 5 сентября 2006 г. № 643

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РАСПОРЯЖЕНИЕ
от 11 ноября 2010 г. N 1938-р

В целях обеспечения государственного регулирования цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвердить прилагаемый перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 год.

Председатель Правительства
Российской Федерации

В. Путин

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА 2011 ГОД*

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
N06BX	другие психостимуляторы и ноотропные препараты	СЕМАКС (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин)	капли назальные

* в сокращении

СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ,
НЕ УТОЧНЕННЫМ КАК КРОВОИЗЛИЯНИЕ ИЛИ ИНФАРКТ*

1. Модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт

Код по МКБ-10: I 64

Фаза: острое состояние

Стадия: первое обращение

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Условия оказания: скорая медицинская помощь

1.3 Лекарственные препараты

Фармако-терапевтическая группа	АТХ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
Средства, влияющие на центральную нервную систему			1		
		СЕМАКС (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин)	1	3 мг	3 мг

АТХ группа – анатомо-терапевтическо-химическая классификация

ОДД – ориентировочная дневная доза

ЭКД – эквивалентная курсовая доза

* выдержка из приказа

СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С КОМОЙ НЕУТОЧНЕННОЙ*

1. Модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: кома неуточненная

Код по МКБ-10: R 40.2

Фаза: острое состояние

Стадия: первое обращение

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Условия оказания: скорая медицинская помощь

1.3 Лекарственные препараты

Фармако- терапевтическая группа	АТХ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
Средства, влияющие на центральную нервную систему			0,3		
		СЕМАКС (метионил-глутамил- гистидил-фенилаланил- пролил-глицил-пролин)	0,3	3 мг	3 мг

АТХ группа – анатомо-терапевтическо-химическая классификация

ОДД – ориентировочная дневная доза

ЭКД – эквивалентная курсовая доза

* выдержка из приказа

СОСТАВ МЕДИЦИНСКОЙ УКЛАДКИ ВЫЕЗДНОЙ БРИГАДЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ*

1. Лекарственные средства

Лекарственные средства	Лекарственные формы
1.33. Прочее	
СЕМАКС (метионил-глутамин-гистидин-фенилаланил-пролил-глицин-пролин)	капли назальные

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ от 1 августа 2007 г. N 513

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ (ПРИ ОКАЗАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ)

В соответствии со ст. 40 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, N 33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2003, N 2, ст. 167; 2004, N 35, ст. 3607) приказываю:

1. Утвердить прилагаемый стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи).

2. Рекомендовать руководителям специализированных медицинских учреждений (подразделений) в субъектах Российской Федерации использовать стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи).

Заместитель Министра

В. СТАРОДУБОВ

* в сокращении

Из Стандарта медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи), утвержденного Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 г. N 513

В указанных случаях «СЕМАКС 1%» (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин) включен в терапию.

3. Модель пациента

Категория возрастная:
взрослые

Нозологическая форма:
преходящие транзиторные ишемические атаки

Код по МКБ-10: G45

Фаза: острая

Стадия: любая

Осложнение: без осложнений

Условие оказания:
стационарная помощь
...

4. Модель пациента

Категория возрастная:
взрослые

Нозологическая форма:
инфаркт мозга

Код по МКБ-10: I63

Фаза: острая

Стадия: любая

Осложнение: отсутствие нарушений жизненно-важных функций

Условие оказания:
стационарная помощь
...

9. Модель пациента

Категория возрастная:
взрослые

Нозологическая форма:
инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт

Код по МКБ-10: I64

Фаза: острая

Стадия: любая

Осложнение: отсутствие нарушений жизненно-важных функций

Условие оказания:
стационарная помощь
...

10. Модель пациента

Категория возрастная:
взрослые

Нозологическая форма:
инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, инфаркт мозга

Код по МКБ-10: I60, I61, I63, I64

Фаза: острая

Стадия: любая

Осложнение: нарушение жизненно важных функций

Условие оказания:
стационарная помощь
...

11. Модель пациента

Категория возрастная:
взрослые

Нозологическая форма:
инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, инфаркт мозга

Код по МКБ-10: I60, I61, I63, I64

Фаза: ранний восстановительный

Стадия: ранняя нейрореабилитация

Осложнение: вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений, без нарушений жизненно-важных функций

Условие оказания:
стационарная помощь