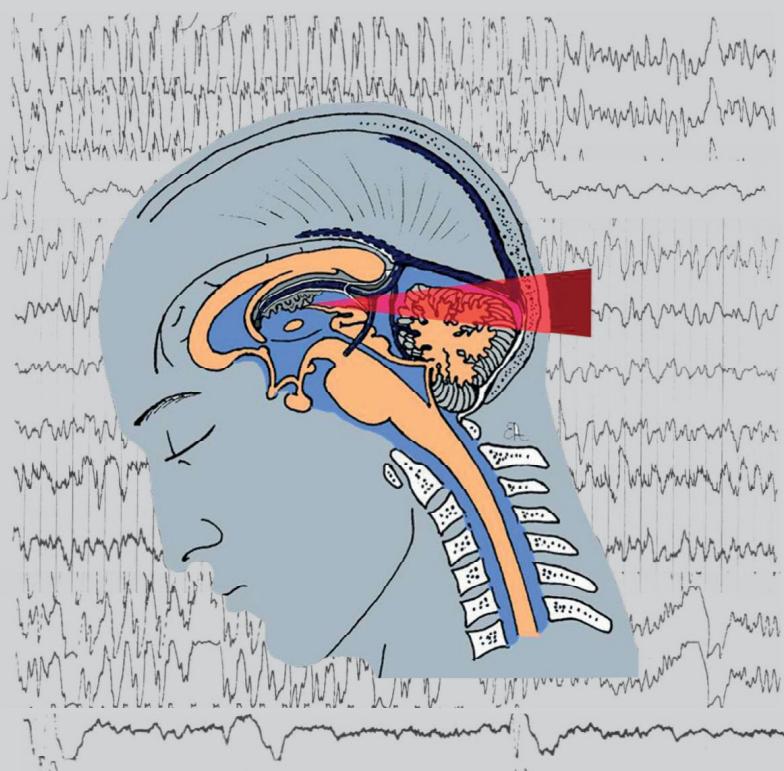


ВЕСТНИК НЕВРОЛОГИИ, ПСИХИАТРИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Адрес для писем:

125040, Москва, а/я 1,
ООО «Панорама»

E-mail: medizdat@panor.ru

05
—
2014

ТЕМА НОМЕРА:

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК 616.08

Нейропротективная терапия вне терапевтического окна: возможности Семакса

А.В. Полякова

врач-невролог, СлбГБУЗ «Елизаветинская больница»

Резюме. В работе проведено изучение влияния препарата «Семакс 1 %» у пациентов в остром периоде инсульта на течение заболевания, переносимость нейропептида «Семакс 1 %» при лечении пациентов с ОНМК, исследование значимых клинических эффектов и побочных эффектов.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, нейропroteция, семакс, ишемический инсульт.

Адрес автора: polyakova.alexandra@bk.ru

NEUROPROTECTIVE THERAPY OUT OF «THERAPEUTIC WINDOW»: POSSIBILITIES OF SEMAKS

A.V. Polyakova

Summary. The article contains the results of research work dealing with the influence of «Semaks 1%» medicament in acute period brain stroke patients at the course of the disease; acceptability of «Semaks 1%» neuropeptide while treating acute brain blood circulation disorders patients; research of significant clinical effects and side effects.

Key words: acute brain blood circulation disorder, neuroprotection, semaks, ischemic brain stroke.

Наиболее важной задачей современной медицины является повышение длительности жизни человека при условии сохранения высоких параметров физической и умственной работоспособности. Решение ее невозможно без существенного прогресса в лечении болезней нервной системы и прежде всего – цереброваскулярных поражений головного мозга. Смертность от них в экономически развитых странах составляет около 12 %, уступая лишь смертности от заболеваний сердца [3].

Независимо от причины, вызвавшей локальную ишемию мозга, развивается каскад патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к необратимому повреждению нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза [16]. После уменьшения кровотока по церебральной артерии, в бассейне которой возникла окклюзия, в течение нескольких минут в сердцевине инфаркта происходит гибель нейронов. В области, которая окружает сердцевину инфаркта (так называемая область

ишемической полутени – пенумбра), находятся функционально неактивные, но потенциально жизнеспособные клетки мозга [8, 17]. Длительность существования «ишемической полутени» индивидуальна (обычно 2–4 часа) и определяет границы терапевтического окна – времени для наиболее успешных лечебных воздействий [8, 11].

Повышают устойчивость мозговой ткани к гипоксии и ишемии нейропротекторы. Их наиболее важное предназначение – предотвращение или прерывание каскада патологических реакций, вызывающих поражение нейронов [2]. Экспериментальные исследования показали, что с помощью ранних нейропротективных вмешательств можно добиться восстановления до 80 % объема ишемизированной ткани [15]. Было выработано определение нейропротекции при церебральной ишемии как стратегии лечения, которая направлена на то, чтобы прервать или замедлить последовательность повреждающих биохимических или молекулярных процессов, приводящих к необратимому повреждению мозговой ткани [15].

В соответствии с патогенезом инсульта различают первичную и вторичную нейропротекцию. Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада и свободнорадикальных механизмов, а вторичная – на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, восстановление нейротрофики и прерывание апоптоза [2].

Однако несмотря на то что терапевтическая активность нейропротекторов, предлагаемых для лечения человека, была продемонстрирована в эксперименте, случаи доказательства их клинической эффективности до сих пор являются «исключением из правил» [10, 14, 15]. Клиническая неудача подавляющего большинства нейропротекторов обусловлена целым рядом объективных причин, из которых универсальными

являются две: первая – проникновению препарата в зону поражения мозговой ткани мешает тромб; вторая – сроки начала терапии в клинике, в отличие от эксперимента, оказываются в основной массе случаев за пределами терапевтического окна. Известно, что примерно 80 % инфарктного очага формируется в течение 6 часов с момента развития ишемии. Однако анализ 178 проведенных исследований показывает, что среднее время от момента появления первых симптомов инсульта до начала лечения пациента в исследовании составляет 14 часов [6, 8].

Таким образом, в терапии нарушений мозгового кровообращения особое значение приобретает разработка методов вторичной нейропротекции, направленных на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток. Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться уже через 2–3 часа от развития ишемии, достигают максимума через 12–36 часов (оксидантный стресс и локальное воспаление) и на 2–3-и сутки (трофическая дисфункция, апоптоз), но сохраняются длительно (в течение нескольких месяцев), способствуя в постинсультном периоде прогрессированию процессов атерогенеза и диффузного повреждения головного мозга (энцефалопатии) [13].

Вторичная нейропротекция может быть начата относительно поздно – через 6–12 часов после сосудистого инцидента и должна быть наиболее интенсивной на протяжении первых семи суток заболевания. Важно отметить не только терапевтическое, но и ее профилактическое значение. Коррекция отдаленных последствий ишемии замедляет развитие церебрального атеросклероза и энцефалопатии в постинсультном периоде.

В последнее время большое внимание уделяется изучению свойств низкомолекулярных нейропептидов, к которым относится и синтетический гептапептид Семакс.

Основное отличие Семакса от других нейропротекторов, применяемых в клинике, то, что является равно эффективным первичным и вторичным нейропротектором. Ограничение уровня первичной гибели нейронов связано со снижением уровня глутаматной экспайтотоксичности, с выраженной антиоксидантной активностью и с прямым мембранопротективным действием [1, 7]. Воздействие препарата на механизм отсроченной гибели нейронов заключается в уменьшении интенсивности локального отека и воспаления, в повышении трофической поддержки нейронов и в снижении скорости патологического апоптоза [1, 4, 5].

Семакс применяется интраназально и поэтому является единственным нейропротектором, чье поступление в ЦНС связано не только с кровотоком: около 70 % препарата быстро всасывается с назофарингеальной слизистой оболочки в кровь, а меньшая его часть при помощи периневрального транспорта по чувствительным нервам (обонятельные и веточки тройничного нерва) в терапевтической концентрации попадает непосредственно в мозг через нейроны обонятельного тракта и далее распространяется по структурам головного мозга при помощи механизмов, не связанных с кровотоком [12]. Интраназальный путь особенно важен при заболеваниях ЦНС сосудистого генеза: стала возможна неинвазивная доставка препаратов с лечебной целью непосредственно к клеткам головного мозга, причем не позднее 2–10 минут после введения [9].

Цель работы: исследование терапевтической эффективности Семакса при его использовании вне терапевтического окна.

МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Изучение эффективности «Семакса 1 %» у пациентов с острым наруше-

нием мозгового кровообращения проводилось в Елизаветинской больнице Санкт-Петербурга.

Критерии отбора пациентов:

- 1) диагноз – инсульт средней тяжести;
- 2) возраст пациентов – до 70 лет;
- 3) начало терапии не ранее 5 часов, но не позднее 24 часов от возникновения симптоматики ОИМК;
- 4) отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии (анамнестические, клинические, лабораторные данные).

Всего в исследовании участвовало 36 пациентов в возрасте от 54 до 68 лет, которые были разделены на две группы по 18 пациентов в каждой. Формирование групп происходило методом случайного выбора. Первой группе больных (средний возраст $63,2 \pm 3,1$ лет, 8 мужчин и 10 женщин) на фоне базисной терапии вводился пептидный нейропротектор «Семакс 1 %» в течение 14 суток в дозе 12 мг/сут, во второй группе (средний возраст больных $64,1 \pm 2,8$ лет, 7 мужчин и 11 женщин) применялась только базисная терапия. У больных первой группы среднее время от возникновения симптоматики инсульта до начала лечения составило $17,4 \pm 2,1$ часа, во второй группе – $19,1 \pm 1,1$ часа.

Обследование пациентов проводилось трижды: в момент поступления в стационар, на 14-й и 21-й дни. Оценка состояния пациентов включала соматическое и неврологическое обследование, проведение ЭКГ, взятие клинических и биохимических анализов крови и мочи. Компьютерная томография (КТ) головного мозга проводилась в первые 25–30 минут от момента поступления пациента. С целью исключения стеноклозирующего процесса со стороны церебральных артерий, в течение первых суток пациентам были выполнены УЗДС БЦА и ультразвуковая допплерография (УЗДГ). Для объективизации

тяжести состояния больного и выраженности его неврологического и когнитивного дефицита использовались шкалы комы Глазго, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) и Mini-Mental State Examination (MMSE).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние всех больных при поступлении оценивалось как состояние средней тяжести. На 14-е сутки терапии Семаксом 13 человек из 18 (72 %) чувствовали себя удовлетворительно; в группе сравнения таких пациентов было 11 (61 %). К 21-му дню лечения все больные имели удовлетворительное состояние. Во время всего срока наблюдения никто из пациентов не умер.

При первичном осмотре тяжесть неврологической симптоматики, оцененная по шкале NIHSS (*табл. 1*), в первой группе – $4,9 \pm 0,5$ балла и во второй – $5,1 \pm 0,5$ балла. У всех больных наблюдалась положительная динамика неврологического дефицита, однако на фоне лечения Семаксом она была достоверно более выражена. Так, на 14-й день заболевания значения по шкале NIHSS в группе Семакса снизились в 5 раз, а при использовании только базисной терапии – в 2 раза. К 21-му дню заболевания инволюция неврологической симптоматики продолжилась: ее выраженность бальной оценки (NIHSS) при лечении больных нейропептидом уменьшилась в 8 раз, а в группе сравнения только в 4 раза. В абсолютных значениях шкалы наблюдалось двукратное межгрупповое различие. Таким образом, введение Семакса в комплексную терапию инсульта повысило скорость восстановления нарушенных функций в 2,5 раза на раннем этапе терапии (первые две недели) и в 2 раза на ее более поздних этапах.

У 89 % пациентов (16 человек из 18) основной группы и 78 % (14 человек из 18) группы плацебо наблюдался когни-

тивный дефицит, который более чем у половины больных он диагностировался как дементные нарушения. При использовании Семакса к 14-му дню после начала заболевания когнитивные функции пришли в норму у 78 % пациентов (при исходных 11 %), а уровень дементных нарушений снизился в 5 раз. Положительная динамика шкалы MMSE равнялась 7 баллам. В группе базисной терапии нормализация когнитивных функций имела место у 44 % пациентов (в 1,7 раза меньше, чем в основной группе); уровень дементных нарушений снизился всего на 20 % (в 4 раза меньше, чем в основной группе). Положительная динамика по шкале MMSE равнялась 2,7 баллам (в 2,5 раза меньше, чем в основной группе).

На 21-й день заболевания в основной группе когнитивные функции пришли в норму у 83,5 % пациентов (у 15 из 18 больных), а уровень дементных нарушений снизился в 10 раз (только у одного пациента оценка была менее 23 баллов). Общая положительная динамика MMSE равнялась 8 баллам. В группе базисной терапии нормализация когнитивных функций имела место только у 56 % пациентов (в 1,5 раза меньше, чем в основной группе); уровень дементных нарушений снизился в 2,5 раза (что в 4 раза меньше, чем в основной группе) и наблюдался у 4 человек. Также у 4 человек имели место умеренные когнитивные нарушения (в основной группе у 2 человек). Положительная динамика по шкале MMSE равнялась 4,4 баллам (в 1,8 раза меньше, чем в основной группе).

Исследование показало, что введение Семакса в комплексную терапию инсульта в ранние сроки заболевания в 3 раза ускоряло восстановление у пациентов когнитивных функций.

Проведенное исследование показало, что интраназальное введение Семакса в суточной дозе 12 мг на протяжении 14 дней позволило достоверно улучшить клинический исход инсульта

Таблица

**Влияние Семакса на динамику
неврологических, когнитивных и вегетативных показателей
у больных в острый период ишемического инсульта**

Показа- тели	Семакс (n = 18)			Плацебо (n = 18)		
	исходное	14 сут	21 сут	исходное	14 сут	21 сут
Шкала NIHSS (баллы)	4,9 ± 0,5	1,0 ± 0,3**	0,6 ± 0,2**	5,1 ± 0,5	2,6 ± 0,5*/**	1,2 ± 0,2*/**
	Баллы	20,9 ± 2,5	27,9 ± 1,3**	28,9 ± 0,8**	22,9 ± 2,2	25,6 ± 1,2
	Дина- мика		+7	+8,0		+2,7* +4,4*
	Норма, %	11	78**	83,5**	22	44
	Уме- ренные нару- шения, %	33	11	11	22	12
	Де- мент- ные нару- шения, %	56	11**	5,5**	56	44
MMSE						22**

*Достоверная разница между группой базисной терапии и группой Семакса при $p < 0,05$.

**Достоверная разница с исходным состоянием при $p < 0,05$.

и повысить степень восстановления нарушений неврологических и когнитивных функций у больных. Семакс обладает высокой степенью нейропротективной эффективности даже в том случае, если он используется вне рамок терапевтического окна. Препарат

оказывает многофакторное нейропротективное действие, комбинируя в себе свойства первичного и вторичного нейропротектора, нейрометаболика и ноотропного средства; снижает уровень ишемического повреждения и предотвращает локальную деструкцию ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гриденников И. А., Долотов О. В., Мясоедов Н. Ф. Способ скрининга фармакологических соединений на нейропротекторную активность. Патент РФ № 2383615. – М., 2010.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Платонова И. А. Терапия ишемического инсульта // Consilium medicum. – 2012. – № 24.
3. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 4. – С. 4–10.
4. Дубынина Е. В. Регуляция экспрессии нейротрофических факторов в гиппокампе крыс альфа-меланокортином и его аналогами: Автореф. дисс. ... канд мед. наук. –М., 2009, 29 с.
5. Левицкая Н. Г., Глазова Н. Ю., Себенцова Е. А., Мясоедов Н. Ф. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ4-10 гентапептида семакс // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 111–118.
6. Мельникова Е. В. Многофакторная нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2007. – 278 с.

7. Одгаева А. В. Влияние регуляторного пептида семакса на H2O2-индуцированное повреждение клеточных мембран животных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2009. – 25 с.
8. Одинак М. М., Вознюк И. А. Современные возможности повышения эффективности нейропротективной терапии при инсульте // Врач. – 2008. – № 10.
9. Привалова А. М., Гуляева Н. В., Букреева Т. В. Интраназальное введение – перспективный способ доставки лекарственных веществ в мозг // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 2. – С. 93–105.
10. Сергеев Д. В., Пирадов М. А. Нейропротекция – стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // РМЖ. – 2008. – № 10. – С. 441–445.
11. Танашия М. М., Бархатов Д. Ю. Метаболическая терапия в неврологии: новые подходы // РМЖ. – 2012. – № 8. – С. 406.
12. Шевченко К. В., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф. Кинетика проникновения семакса в мозг и кровь крыс при интраназальном введении // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32, № 1. – С. 64–70.
13. Шетова И. М., Шамалов Н. А., Боцина А. Ю. Использование цитиколина в остром периоде церебрально-го инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 12.
14. Ford GA. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies // Br J Pharmacol. 2008. 153, Suppl 1. Pp: 112–9.
15. Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview // Stroke. 2009. 40(3 Suppl), pp: 111–4.
16. Hacke W. Neuroprotective therapies for acute stroke. New trends and trials. 2007.
17. Htiss W.-D. The concept of the penumbra: can it be to stroke management // International Journal of Stroke. 2010. v.5, Issue 4. pp: 290–295.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Александра Викторовна Полякова –
врач-невролог,
СибГБУЗ «Елизаветинская больница»,
117218, Москва, ул. Большая Черемушкинская, д. 34 офис 549, ООО «Меданика»,
8921-402-59-75;
polyakova.alexandra@bk.ru

<http://vsp.panor.ru>



Ежемесячное научно-практическое издание

На правах рекламы.

ВЕРНЫЙ СОВЕТНИК ВРАЧА СМП

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ ВАК.

Журнал адресован руководителям и врачам, работающим на скорой медицинской помощи. Благодаря научно-практической ориентации журнала читатели могут узнать о новейших достижениях современной медицины, новых стандартах и приказах, регламентирующих оказание скорой и неотложной медицинской помощи, а также поделиться собственными клиническими примерами.

Журнал распространяется через каталоги ОАО «Агентство «Роспечать», «Пресса России» (индекс на полугодие — 46543) и «Почта России» (индекс на полугодие — 24216), а также путем прямой редакционной подписки и на отраслевых мероприятиях (на выставках, в том числе международных, конференциях, семинарах, форумах и т.д.).

Для оформления подписки через редакцию
просим отправить заявку по тел./факсу:
+7 (495) 685-9368, 664-2761
или запрос по e-mail: podpiska@panor.ru.
Консультации по подписке можно получить
по тел.: +7 (495) 749-4273, 749-2164.

