

Применение нейропептидных метаболитических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения

А. Ю. Казаков, А. В. Чугунов, Х. Я. Умарова

Neuropeptides As Metabolic Agents in Cerebrovascular Disease

A. Yu. Kazakov, A. V. Chugunov, Kh. Ya. Umarova

Расстройства мозгового кровообращения на сегодняшний день представляют собой одну из основных причин преждевременной смерти и стойкой утраты трудоспособности в экономически развитых странах мира. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до полумиллиона случаев инсульта, при этом число ишемических инсультов в несколько раз превышает количество инсультов геморрагических [7]. Еще больше распространено хроническое расстройство мозгового кровообращения — хроническая ишемия головного мозга, или, в соответствии с отечественной классификацией, дисциркуляторная энцефалопатия. Для данного состояния характерно прогрессирующее поражение головного мозга, обусловленное сосудистой патологией, на фоне которого имеются эпизоды острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических атак и инсультов. Совершенствование методов лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с расстройствами мозгового кровообращения позволит уменьшить летальность и снизить степень инвалидизации.

Цель настоящего обзора — анализ результатов исследований, посвященных применению отечественного нейропептидного препарата Семакс (международное название — метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин) у больных с цереброваскулярной патологией.

Профилактика цереброваскулярных заболеваний

На сегодняшний день имеется ряд способов предупреждения нарушений мозгового кровообращения, эффективность которых была убедительно доказана многочисленными клиническими исследованиями, выполненными в соответствии с требованиями доказательной медицины.

Одним из наиболее эффективных способов предупреждения цереброваскулярных расстройств является систематическое применение антиагрегантов. Метаанализ большого числа рандомизированных клинических исследований (в целом в них было включено несколько десятков тысяч пациентов) однозначно подтвердил их эффективность (например, действенность кислоты как средства вторичной профилактики ишемического инсульта) [23]. В последующем с учетом результатов завершённых, в последнее время клинических исследований подобный метаанализ был повторен, причем были проанализированы результаты наблюдений более чем за 100 тысячами больных [24]. Эти исследования однозначно подтвердили эффективность антиагрегантной терапии в качестве средства вторичной профилактики ишемического инсульта.

Для предупреждения инсульта и хронической ишемии головного мозга исключительно велика роль контроля

уровня АД [25]. Важнейшими принципами проведения антигипертензивной терапии являются ее систематичность, адекватный выбор препаратов для конкретного пациента, систематический контроль уровня АД. Необходимо избегать эпизодов значительной артериальной гипотензии, так как снижение АД у пациентов пожилого и старческого возраста со стенозирующим поражением магистральных артерий головы может быть ассоциированным с усугублением течения цереброваскулярной патологии [28].

Перспективным направлением профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств мозгового кровообращения является применение статинов. Имеются данные о том, что их положительное действие может быть связано не только с нормализацией липидного обмена, но и с рядом других, так называемых плейотропных, эффектов [26]. Одним из подтверждений этому служит тот факт, что снижение риска инсульта при приеме статинов напрямую не зависит от исходной концентрации холестерина в крови и ее снижения по сравнению с начальным уровнем в процессе лечения.

В случае выраженного стенозирующего поражения магистральных артерий головы, в первую очередь общих и внутренних сонных артерий, надежным средством снижения риска развития ишемического инсульта является устранение препятствия кровотоку. С этой целью используются различные хирургические подходы, в том числе операции реваскуляризации с вскрытием стенки артерии и эндоваскулярные операции — ангиопластика с последующей постановкой стента в просвет артерии [27]. Эффективность проведения такого рода оперативных вмешательств значительно повышается при наличии гемодинамически значимого сужения просвета артерии.

Однако все вышеперечисленные мероприятия не отменяют назначение больным препаратов, повышающих устойчивость мозговой ткани к ишемии и гипоксии, улучшающих пластичность нейронов и нейроглии, препятствующих ускорению патологического апоптоза.

Применение Семакса при острой и хронической церебральной ишемии

Один из эффективных препаратов, обладающих выраженным нейропротективным и нейротрофическим действием, — разработанный в СССР Семакс. Препарат является синтезированным гептапептидом, который представляет собой аналог фрагмента адренокортикотропного гормона 4–10. Он оказывает сложное фармакологическое действие, включающее ноотропный, церебропротективный, антигипоксический и антиоксидантный эффекты. Разнообразие фармакологических эффектов препарата обусловлено тем, что он является представителем класса регуляторных пептидов [16].

Семакс хорошо всасывается со слизистой оболочки носовой полости, при этом усваивается до 60–70% в пересчете на активное вещество. Препарат вводится интраназально и уже через 2–4 минуты после закапывания, проникая через гематоэнцефалический барьер, попадает в мозг в действующих концентрациях. Терапевтическое действие Семакса при однократном введении продолжается до 24 часов, что может быть связано с его последовательной деградацией, при которой большая часть эффектов нейропептида сохраняется у его фрагментов. Необходимо отметить, что интраназальный прием препарата более эффективен, чем внутривенный (внутривенное введение препарата применялось в эксперименте) [19].

Результаты экспериментальных исследований

Более чем тридцатилетний опыт экспериментального исследования Семакса показал у него наличие важных для практической неврологии нейропротективного, нейрометаболического, ноотропного и нейротрофического свойств. Оказывая нейропротективное действие, Семакс повышает устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям, ограничивая степень как первичной, так и отсроченной нейрональной гибели [14]. Ограничение уровня первичной гибели нейронов связано с повышением скорости захвата глутамата и аспартата глиальными клетками, что снижает уровень глутаматной эксайтотоксичности и, как следствие, активность оксидантного стресса [1]. Семакс активирует синтез супероксиддисмутазы (компонента эндогенной антиоксидантной системы) и снижает образование свободных радикалов, что ведет к торможению перекисного окисления липидов [17]. Воздействие препарата на механизм отсроченного повреждения мозгового вещества заключается в уменьшении интенсивности локального отека и воспаления вследствие устранения дисбаланса про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР- β 1) цитокинов, а также в снижении скорости апоптоза [8].

Нейрометаболическое действие Семакса связано с его способностью повышать эффективность метаболизма нервных клеток (в том числе и глиальных) в неблагоприятных условиях (гипоксия, ишемия, оксидантный стресс и др.). Он улучшает переносимость гипоксии нервной тканью, ускоряет проникновение глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышает ее усвоение клетками различных отделов мозга, а также увеличивает сопряжение окисления и фосфорилирования в митохондриях, что в условиях дефицита кислорода сохраняет высокий уровень образования АТФ. С нейрометаболическим действием связана и антигипоксическая активность Семакса [11, 21].

Ноотропное действие Семакса заключается в выраженном воздействии на процессы запоминания новой информации, препарат повышает внимание в процессах обучения и обработки информации, улучшает консолидацию памятного следа и вспоминание прошедших событий [3]. Его положительное влияние на состояние когнитивных функций в значительной степени опосредовано влиянием на активность холинергических нейронов ЦНС. Прием Семакса здоровыми и больными людьми способствует более эффективному обучению, стимулирует образование памятного следа, улучшая как запоминание (консолидация памяти), так и вспоминание, т. е. повышает уровни упорядочивания, структурирования и использования информации (ввод, обработка информации и

ее воспроизведение). При церебральной патологии на фоне введения Семакса когнитивные функции восстанавливаются быстрее и более полноценно [15, 16].

В значительной степени положительные эффекты препарата в условиях ишемии и гипоксии могут быть обусловлены активацией синтеза регуляторов роста и дифференциации нервной ткани. Помимо нейропротективного действия, установлен и собственно нейротрофический эффект Семакса. Он способствует повышению содержания в мозговой ткани важных нейротрофических факторов — роста нервов (NGF), роста и дифференцировки нервной ткани (фактора BDNF) и трофического фактора роста нейрона (TFTN) [4]. Это повышает функциональную пластичность мозговой ткани (увеличивается рост дендритов и качество межнейронных связей) и способствует более полноценному восстановлению нарушенных функций.

Значительный интерес представляет и влияние препарата на эмоциональное состояние животных. Было установлено, что Семакс оказывает существенное анксиолитическое и антидепрессантное действие, однако не нарушает познавательную активность животных в условиях стрессорной нагрузки. В основе данных эффектов может лежать влияние Семакса на работу норадреналин-, дофамин- и серотонинергической систем мозга за счет регуляции активности ключевых ферментов синтеза биогенных аминов — тирозин- и триптофангидроксилазы [13]. Учитывая, что более чем у половины больных с цереброваскулярными расстройствами наблюдаются аффективные нарушения (тревожные, депрессивные) [9], полученные данные представляют несомненный интерес для клинициста.

Положительные результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавшие эффективность Семакса в отношении уменьшения объема поражения мозгового вещества при его острой ишемии и более полного восстановления при очаговом инсульте, положительное воздействие на состояние когнитивных функций у лабораторных животных, хорошую переносимость препарата, легли в основу его клинического применения с 1994 г.

Применение Семакса при остром ишемическом инсульте

В пяти исследованиях [10, 18–20, 22], проведенных в рамках требований доказательной медицины с участием 430 больных в разных регионах РФ, были получены в целом схожие результаты. Если Семакс назначался в первые часы инсульта (оптимально — еще на этапе оказания скорой медицинской помощи) [19], то при инсульте средней и тяжелой степени имело место снижение 30-дневной смертности и инвалидизации (индекс Бартел) в 3–4 раза, значительно ускорились регресс неврологического дефицита (полуколичественные шкалы: скандинавская, оригинальная, Оргогозо) и нормализация картины ЭЭГ. В исследовании были установлены преимущества раннего (в пределах 6-часового интервала) применения нейропротектора.

В исследованиях [18, 20] были показаны полное клиническое восстановление больных при инсульте легкой степени, 80-процентное хорошее восстановление при инсульте средней тяжести и ускорение положительной динамики в 5 раз при тяжелом течении инсульта. В работе Л. А. Цукуровой и соавт. [22] исследование клинической эффективности Семакса у больных с ишемическим инсультом

проводилось в течение первых 14 дней, за которые тяжесть его проявлений по сравнению с группой базисной терапии снизилась в зависимости от тяжести заболевания в 3–3,5 раза (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), а степень инвалидизации (шкалы Рэнкина и Ривермид) — в 2,5–4,5 раза. В работе Н. Е. Ивановой [10], кроме вышеперечисленных показателей, изучалось восстановление когнитивных функций у больных. Использование Семакса приводило к более быстрому улучшению состояния сознания больных и регрессу очаговых симптомов выпадения у 83% больных уже с середины первой недели, в то время как в контрольной группе положительная динамика наблюдалась с 7–12 суток и была менее выраженной. Функциональное восстановление больных (индекс Бартел) при лечении Семаксом происходило в 4 раза быстрее. Изменение показателей по шкале Mini-Mental State Examination в группе Семакса начиналось с 3–7 суток (на 4–7 дней раньше, чем при базисной терапии) и статистически значимо (в 2 раза) отличалось по приросту среднего балла от результатов в контрольной группе.

Оптимальным сроком лечения острого инсульта являются первые три часа от начала заболевания, когда еще существует пенумбра и когда еще окончательно не реализовался механизм первичной гибели нейронов [2, 5]. Это время является наилучшим как для тромболитической терапии, так и для использования нейропротекторов и нейрометаболических препаратов. Однако чаще всего больные поступают в стационар и получают противоинсультное лечение в более поздние сроки, как, например, в исследовании [10], — на 3–5-е сутки от начала заболевания. К этому времени процесс гибели нейронов (первичной, да и отсроченной в основной массе) практически завершен, что определяет формирование когнитивного и неврологического дефицита и одновременно сужает возможности врача для проведения эффективной терапии. Поэтому использование препаратов, обладающих выраженной терапевтической активностью именно в подострый период развития ишемического инсульта, является особенно значимым для повышения эффективности лечения.

К таковым относится регуляторный пептид Семакс. При начале его использования на 3–5-й день после развития ишемического инсульта положительная динамика когнитивных нарушений наблюдалась с середины первой недели применения препарата, коррелировала с положительной динамикой двигательных нарушений и нарастала на протяжении всей 21-дневной терапии. Сравнивая клиническую эффективность Семакса с действием других нейропротекторов и нейрометаболиков (холина альфосцерат, пирацетам, Кортексин, α -липоевая кислота, нимодипин, Цитофлавин (инозин + никотинамид

+ рибофлавин + янтарная кислота), магния сульфат) [12], применяемых в сходных условиях (со 2–4-го дня заболевания, NIHSS, шкала Бартел), можно отметить в 2–3,5 раза более высокую его активность.

Применение Семакса при хронических нарушениях мозгового кровообращения

В исследовании, длившемся год (187 пациентов) [6], применение Семакса у больных дисциркуляторной энцефалопатией привело к значительному клиническому улучшению, способствовало стабилизации течения заболевания (у 80% пациентов по сравнению с 40% контрольной группы), снижало риск возникновения эпизодов острой церебральной ишемии — транзиторных ишемических атак и инсультов — в 2–2,5 раза. Одновременно происходило снижение выраженности когнитивных и психоэмоциональных расстройств.

В трехлетнем исследовании [10] (152 пациента с хронической ишемией мозга II–III степени) применение Семакса уже с 10–14 суток вызывало статистически значимый регресс когнитивных нарушений. Достаточно высокий уровень качества жизни у данных пациентов сохранялся в течение всех трех лет наблюдения. В то же время у пациентов, которым проводилась только базисная терапия, положительная динамика когнитивных нарушений начиналась в более поздние сроки (через 1,5–6 месяцев после начала терапии) и была менее выражена. Нормализация когнитивных функций у пациентов коррелировала с положительной динамикой индекса Бартел: в группе Семакса она проявилась в первый месяц, в контроле — на седьмой месяц; через год положительная динамика в группе Семакса была в 2,5 раза выше, чем в контроле; в конце третьего года эта разница достигла трех раз.

Все проведенные исследования подтвердили безопасность приема Семакса: с высокой степенью достоверности установлено отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Семакс в настоящее время выпускается в виде назальных капель, содержащих 0,1% или 1,0% раствор действующего вещества. У больных с острой цереброваскулярной патологией препарат 1,0% вводится в дозе 12–18 мг/сут в течение 10–14 дней; при хронических нарушениях мозгового кровообращения в основном применяется Семакс 0,1% в суточной дозе 1–9 мг в течение 10–14 дней 3–4 раза в год.

Заключение

Таким образом, представленные результаты подтверждают эффективность препарата Семакс при лечении пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения.

Резюме

Цель работы: анализ основных направлений лечения и вторичной профилактики цереброваскулярных расстройств.

Основные положения. Цереброваскулярные заболевания — ведущая причина преждевременной смерти и развития инвалидности в Российской Федерации. Важнейшими следствиями как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения являются двигательные, сенсорные и когнитивные расстройства, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Основные направления предупреждения сосудистых поражений головного мозга — контроль АД, применение антиагрегантов, статинов. Важную роль играет назначение препаратов, оказывающих положительное воздействие на метаболизм головного мозга. Одним из них является отечественный нейропептидный препарат Семакс, обладающий нейропротективными и нейротрофическими свойствами.

Заключение. Результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие эффективность Семакса при острой и хронической церебральной ишемии, позволяют рекомендовать его для клинического применения.

Ключевые слова: инсульт, хроническая ишемия головного мозга, нейропротекция, Семакс.

Summary

Objective of the Paper: To analyze main treatment strategies and approaches to secondary prevention of cerebrovascular disorders.

Key Points: Cerebrovascular disorders are the leading cause of death and disability in the Russian Federation. Major outcomes of both acute and chronic cerebrovascular disease include motor, sensory, and cognitive disorders and concomitant cardiovascular illnesses. Primary **measures to** prevent cerebrovascular disease are controlling BP and using antiplatelet agents and statins. Agents that improve brain metabolism also play an important role. One of such agents is Semax, a Russian neuropeptide agent with neuroprotective and neurotrophic properties.

Conclusion: The results of experimental and clinical studies have proven the efficacy of Semax in acute and chronic cerebral ischemia. Such results suggest that Semax can be recommended for clinical use.

Keywords: stroke, chronic brain ischemia, neuroprotection, Semax.

Литература

1. Влияние Семакса и его фрагмента pro-gly-pro на кальциевый гомеостаз нейронов и их выживаемость в условиях глутаматной токсичности / Т. П. Сторожевых [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 5. С. 538–541.
2. Влияние хронического введения Семакса на исследовательскую активность и эмоциональное состояние белых крыс / Д. А. Виленский [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2007. Т. 93. № 6. С. 661–669.
3. Воронина Т. А. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств Мексидола и Семакса / Т. А. Воронина, В. В. Яснецов // Эксперим. и клин. фармакология. 2010. № 4. С. 2–7.
4. Временная динамика экспрессии генов нейротрофического фактора мозга и фактора роста нервов в гиппокампе и лобной коре крыс под действием Семакса / Т. Ю. Агапова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2008. № 3. С. 28–32.
5. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. М.: Медицина, 2001. 327 с.
6. Гусев Е. И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Е. И. Чуканова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 6. С. 34–39.
7. Гусев Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (Прил.). 2003. Т. 103. № 8. С. 4–9.
8. Дубынина Е. В. Регуляция экспрессии нейротрофических факторов в гиппокампе крыс α -меланокортином и его аналогами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2009. 29 с.
9. Захаров В. В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. 2009. № 2. С. 140–145.
10. Иванова Н. Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 2. С. 2–8.
11. Исследование спектра физиологической активности аналога АКПГ 4-10 гептапептида Семакс / Н. Г. Левицкая [и др.] // Нейрохимия. 2008. Т. 25. № 1. С. 111–118.
12. Мельникова Е. В. Многофакторная нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007. 44 с.
13. Механизмы избирательного действия Семакса при когнитивном дефиците у мышей / Р. М. Салимов [и др.] // Психиатрия. 2010. № 3. С. 23–28.
14. Нейропротективное и антиамнестическое действие Семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга / Г. А. Романова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 12. С. 618–622.
15. Ноотропные и анальгетические эффекты Семакса при различных способах введения / Д. М. Манченко [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 10. С. 1014–1023.
16. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4–10—Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) / И. П. Ашмарин [и др.] // Журн. высш. нервной деятельности им. И. П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 419–425.
17. Олдаева А. В. Влияние регуляторного пептида Семакса на H2O2-индуцированное повреждение клеточных мембран животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Астрахань, 2009. 25 с.
18. Потапова А. А. Комплексное лечение ишемических инсультов с применением нейропептидных препаратов // Кремлевская медицина. Клин. вестн. 2003. № 2. С. 12–15.
19. Применение пептидного нейропротектора и ноотропа «Семакс 1%» в первые часы и дни острого церебрального инсульта. Метод. рекомендации / Под ред. В. И. Скворцовой. М., 2011. 42 с.
20. Применение препарата Семакс 0,1% в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / Т. Я. Заец [и др.] // Кремлевская медицина. Клин. вестник. 2001. № 2. С. 40–43.
21. Скворцова В. И. Нейропептид Семакс — лекарство XXI века / В. И. Скворцова, Е. Ю. Журавлева, Л. А. Андреева // Фарматека. 1998. № 4. С. 39.
22. Цукурова Л. А. Исследование эффективности и безопасности нейропротектора «Семакс 1%» у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести / Л. А. Цукурова, К. М. Бароян, А. Н. Торгашова // Прак. медицина. 2013. Т. 66. № 1. С. 242–244.
23. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. N 7329. P. 71–86.
24. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration [et al.] // Lancet. 2009. Vol. 373. N 9678. P. 1849–1860.
25. Davis S. M. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack / Davis S. M., Donnan G. A. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. N 20. P. 1914–1922.
26. Hjalmarsson C. The effect of statins on acute and long-term outcome after ischemic stroke in the elderly / C. Hjalmarsson, L. Bokemark, K. Manhem // Am. J. Geriatr. Pharmacother. 2012. Vol. 10. N 5. P. 313–322.
27. Meta-analysis of observational studies to evaluate immediate outcomes after endarterectomy or stenting for carotid artery stenosis / A. Messori [et al.] // Ann. Vasc. Surg. 2012. Vol. 26. N 8. P. 1166–1172.
28. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point / R. Moretti [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. 2008. Vol. 4. N 2. P. 395–402. ■