

МЕТА-АНАЛИЗ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕМАКСА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

УДК 615.036.8

Шмонин А.А.^{1,2}, Вербицкая Е.В.¹, Соловьева Л.Н.², Мальцева М.Н.¹, Мельникова Е.В.^{1,2}¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ Городская больница №26, Санкт-Петербург, Россия

META-ANALYSIS: SEMAX EFFECTIVENESS IN THE ACUTE PERIOD OF STROKE

Shmonin A.A.^{1,2}, Verbickaya E.V.¹, Soloveva L.N.², Malceva M. N.¹, Melnikova E.V.^{1,2}¹GBOU VPO First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia²SbP GBUZ Saint-Petersburg City Hospital №26, Saint-Petersburg, Russia

Введение

В настоящий момент опубликовано большое количество обзоров и систематических анализов статей, в которых была продемонстрирована эффективность нейропротекторов [4 – 11, 13, 15], но не так много препаратов, имеющих доказательную базу. Отечественный препарат Семакс является защитным протеином из фрагмента адрено-котикотропного гормона [7]. Имеется большое количество доклинических исследований, которые демонстрируют эффективность данного препарата при стрессе различной природы [1, 2, 3, 12, 14]. Препарат способен блокировать основные патогенетические механизмы повреждения мозга [1, 2, 3, 12, 14]. Также препарат способен стимулировать эндогенные защитные механизмы, что проявляется увеличением количества нейротрофических факторов в крови – увеличивается уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) [1]. Таким образом, имеется большая доказательная фундаментальная научная база, свидетельствующая о возможности использования Семакса при ишемическом инсульте.

Материал и методы исследования

При анализе публикационной активности в июле 2015 в сети PubMed [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/] удалось найти всего 167 статей, в которых упоминается семакс в русско- или англоязычных журналах. Основная масса статей посвящена исследованиям влияния препарата на стресс и изучения механизмов его действия. В 6 статьях было найдено исследование семакса на моделях ишемии у крыс. Клинических исследований на людях в англоязычных журналах найдено не было. Также в крупнейшем регистре клинических исследований на сайте clinicaltrials.gov не было зарегистрировано ни одного клинического испы-

тания, посвящённого исследованиям Семакса. В русскоязычном интернете на ресурсе elibrary.ru зафиксировано 197 статей и обзоров, где упоминается Семакс. Из них 7 статей посвящены клиническим испытаниям в остром периоде инсульта и 12 экспериментальным доклиническим исследованиям на модели инсульта.

Цель: Оценить эффективность Семакса в остром периоде инсульта в мета-анализе отечественной литературы.

Согласно современным правилам изучения лекарственных средств [GCP] следует проводить многоцентровые двойные слепые плацебо контролируемые исследования. В табл. 1 представлена общая информация по статьям, посвященным клиническим испытаниям Семакса при инсульте.

Критерии включения:

- Значение по шкале качества исследований более 10 баллов (табл. 2).
- Использование оценки по шкале NIHSS, индексу мобильности Ривермид и шкале Рэнкин.
- Наличие данных (значений) анализируемых показателей в статье,
- Оценка (конечные точки) на 10-14-21 день,
- Введение Семакса 1% интраназально в первые 10-14 суток в дозе 12-18 мг/сут.

Нами применялась шкала оценки клинического исследования эффективности Семакса при инсульте в зависимости от мощности исследования, характера исследования, наличия рандомизации, маскировки, наличия группы плацебо, учитывалась продолжительность исследования, исходная сопоставимость групп, использованные шкалы, адекватность выбора методов статистического анализа, качество журнала.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Таблица 1. Описание статей.

Статья	IF журнала – 2014 (по РИНЦ)	Качество статьи по шкале, баллы	Время оценки	Начало терапии от возникновения симптоматики ОНМК	Характеристика инсульта
Цукурова Л.А., 2013	0,193	17	10 суток	Не позднее 12 часов	Инсульты средней степени тяжести Тяжелые инсульты
Стаховская Л.В., 2011	0	25	3-и, 5-е, 7-е, 14-е, 21-е 30-е сутки	Не позднее 12 часов	Инсульт в каротидном бассейне
Заец Т.Я., 2001	0,055		Не указано	В раннем восстановительном периоде	Средней степени тяжести и легкие ишемические инсульты в каротидном бассейне и стволовые, 48 больных
Иванова Н.Е., 2013	?	30	3-и 5-е 7-е 14-е 21-е сутки	3–5 суток от начала инсульта	N=69 58,3±5,9 года в каротидном бассейне лакунарный (n=9), малый корковый (n=19), корково-подкорковый (n=21) обширные глубинные (стрио-капсулярные) (n = 20) Левосторонняя локализация процесса установлена у 35, правосторонняя – у 34 больных
Полякова А.В., 2014	0,044	10	14-е 21-е сутки	17,4±2,1 в группе Семакса и 19,1±1,1 часа в группе контроля	63,2+ -3,1 лет Контроль – 18 человек, Семакс 18 человек
Аубекова О.М., 2015	0,044	11	7-е, 14-е, 21-е сутки		Легкие, средние и тяжелые инсульты, от 48 до 76 лет, каротидные и стволовые инсульты
Потапова А.А., 2003	0,0550		Инсульты средней степени тяжести и легкие	В раннем восстановительном периоде, каротидные и стволовые инсульты	52 человека 20 человек

NIHSS – Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США, ИЛ – интерлейкин, ФНО α – фактор некроза опухоли α, СРБ – С-реактивный белок, TGF-βb1 – Трансформирующий ростовой фактор βb1, BDNF – Нейротрофический фактор мозга, ПОЛ – Перекисное окисление липидов, СОД – Супероксиддисмутаза, cGMP – циклический монофосфат гуанозина, АК – аминокислоты, ЭЭГ – электроэнцефалография, ССВП – Соматосенсорные вызванные потенциалы, РЭГ – Реоэнцефалография, ЭХО ЭС – эхоэнцефалоскопия, УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, КТ – компьютерная томография.

Доза и длительность терапии	Первичные конечные точки	Эффект: - хуже + лучше 0 – нет эф- фекта	Вторичные ко- нечные точки	Эффект		
Семакс 1% – 10 суток в дозе 12 мг/сут.	NIHSS	+	нет	-		
	Шкала Рэнкин	+				
	Индекс мобильности Ривермид	+				
Семакс 1% 10 суток в дозе – 18 мг/сут.	NIHSS	+	нет	-		
	Шкала Рэнкин	+				
	Индекс мобильности Ривермид	+				
Семакс 1% 6 мг/сут., 5 дней	Шкала Оргогозо	0	ИЛ-1β, 8, 10, ФНО-αα и СРБ, TGF-β1 и BDNF, ПОЛ, СОД, сGMP, N-ацетил- нейраминная кислота и нейро- трансмиттерные АК, ЭЭГ, ССВП			
	Скандинавская шкала инсульта	0				
	Оригинальная	0				
	Индекс Бартела	0				
	30-дн. летальность	0				
Семакс 1% 12 мг/сут., 5 дней	Шкала Оргогозо	+			ИЛ-1β, 8, 10, ФНО-αα и СРБ, TGF-β1 и BDNF, ПОЛ, СОД, сGMP, N-ацетил- нейраминная кислота и нейро- трансмиттерные АК, ЭЭГ, ССВП	
	Скандинавская шкала инсульта	+				
	Оригинальная	+				
	Индекс Бартела	+				
	30-дневная летальность	+				
Семакс 1% 18 мг/сут., 5 дней	Шкала Оргогозо	+				
	Скандинавская Шкала инсульта	+				
	Оригинальная	+				
	Индекс Бартела	+				
	30-дневная летальность	+				
Семакс в дозе 3 мг в сутки (по 5 капель в каждый носовой ход каждые 2 часа 6 раз в сутки) в течение 10 дней	Общее клиническое впечатление	+	нет			
Семакс 1% раствор в дозе 12 мг в сутки в течение 21 дня	Multicentre Acute Stroke Trial (MAST)		нет			
	NIHSS	+				
	Шкала Рэнкина	+				
	Индекс Бартела	+				
	MMSE	+				
Семакс 1% раствор в дозе 12 мг в сутки в течение 14 суток	NIHSS	+				
	MMSE	+				
	ШКГ	?				
Семакс 1% раствор в дозе 12 мг в сутки в течение 14 суток	NIHSS	+	Вегетативные нарушения	+		
	Индекс мобильности Ривермид	+				
	Шкала Рэнкин	+				
	Летальность	+				
Семакс 3 мг в сутки (по 5 капель в каждый носовой ход каждые 2 часа 6 раз в сутки) в течение 10 дней	Общее клиническое впечатление	Положитель- ный эффект	РЭГ, Эхо-ЭС, УЗДГ БЦА, КТ головного мозга	Положи- тельный эффект		
Обычная терапия						

Таблица 2. Шкала оценки клинического исследования эффективности Семакса при инсульте.

№	Вопрос	Цукурова Л.А., 2013	Стаховская ЛВ, 2011	Заец Т.Я., 2001	Иванова Н.Е., 2012	Полякова А.В., 2014	Аубекова О.М., 2015	Потапова А.А., 2003	Мясоедов Н.Ф., 1999
1	Имеются ли критерии включения и невключения?	1	1	0	0	1	1	0	0
2	Достаточно ли пациентов (мощность исследования)?	1	1	1	1	0	1	1	1
	Было ли исследование сравнительным?	2	2	0	1	1	1	1	1
3	Была ли рандомизация?	0	1	0	0	1	0	0	0
4	Было ли маскирование групп (ослепление исследователей)? Было ли плацебо?	1	1	0	0	0	0	0	0
5	Было ли исследование простым слепым?	0	2	0	0	0	0	0	0
6	Было ли исследование двойным слепым?	0	2	0	0	0	0	0	0
7	Как долго продолжалось исследование? 3 месяца?	0	2	0	1	0	0	0	1
8	Каковы были результаты измерений? Использовались ли стандартные шкалы?	2	2	0	2	2	2	0	1
9	Были ли эти изменения клинически значимы?	2	2	0	2	1	2	0	1
10	Были ли группы исходно идентичны?	2	2	0	2	2	2	0	0
11	Было ли в группах проведено одинаковое базисное лечение?	2	2	0	2	1	1	1	1
12	Все ли пациенты были учтены в исследовании? Все ли пациенты проанализированы в рандомизированных группах?	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Является ли исследование мультицентровым?	0	0	0	0	0	0	0	0
14	Была ли регистрация на сайте clinicaltrials.gov или других регистрах клин.исследований	0	0	0	0	0	0	0	0
15	Включало ли исследование оценку механизмов действия исследуемого препарата или технологии оценки эффективности терапии	0	2	0	1	0	1	1	2
16	Правильно ли подобраны статистические методы?	1	2	0	0	0	0	0	1
17	Качество журнала (индекс цитируемости – IF)	1	0	1	1	1	1	0	1
Итого, баллы		15	24	2	13	10	11	4	10

Примечание: 0 – нет, 1 – есть, но в ограниченном варианте, 2 – есть.



Рис. 1. Схема исследования.

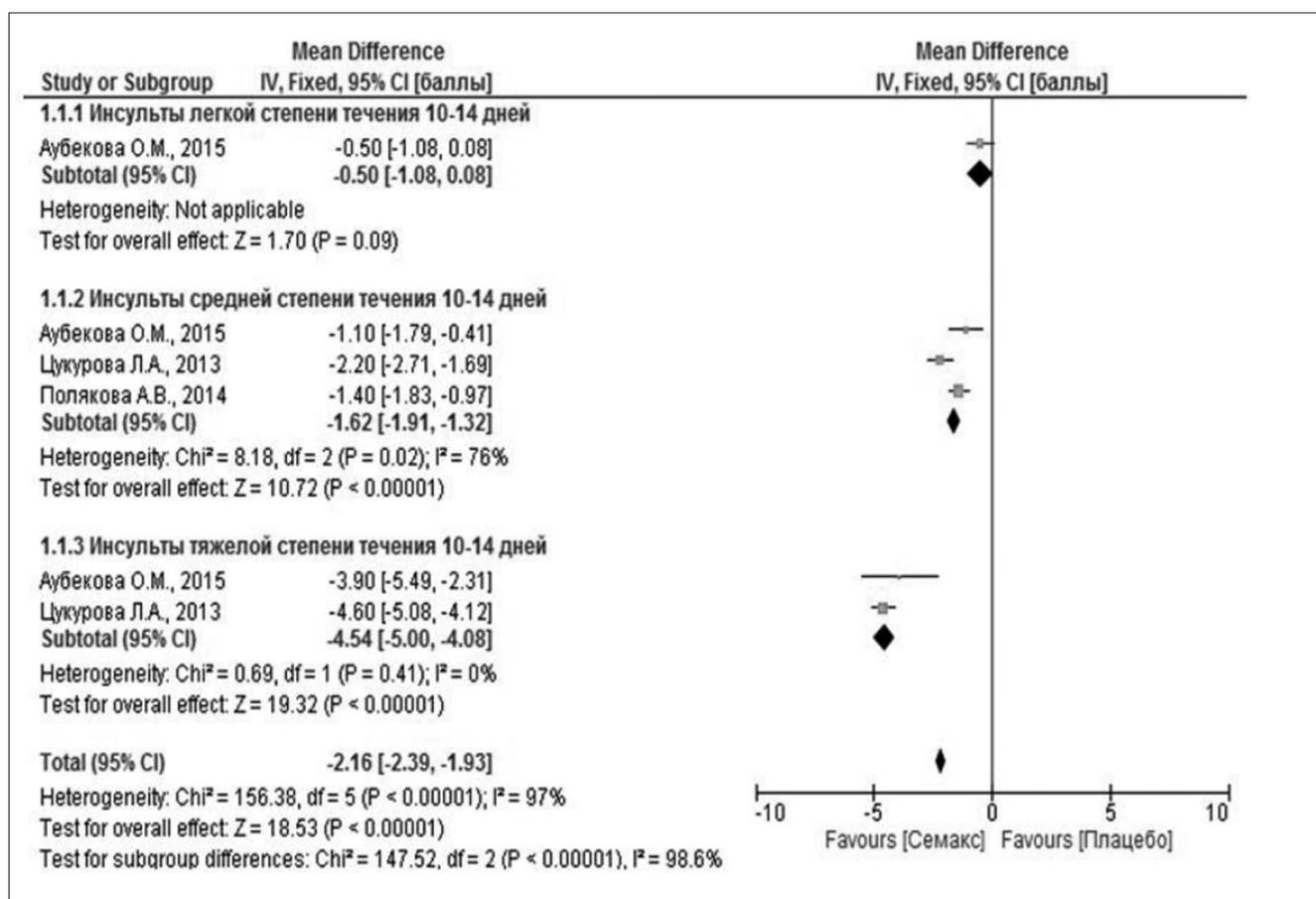


Рис. 2. Шкала NIHSS (тяжесть инсульта) на 10-14 день лечения [баллы].

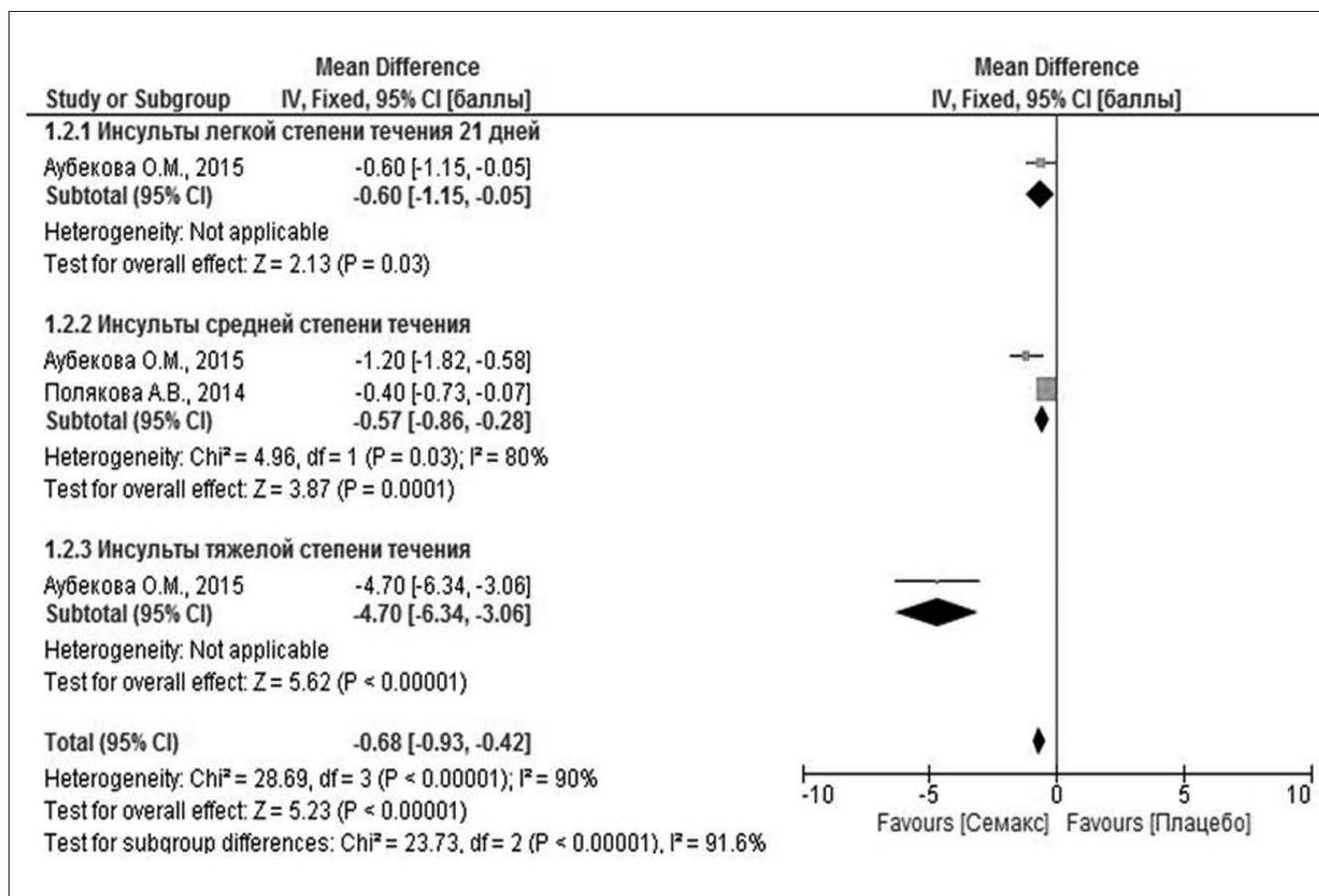


Рис. 3. Шкала NIHSS (тяжесть инсульта) на 21 день лечения [баллы].

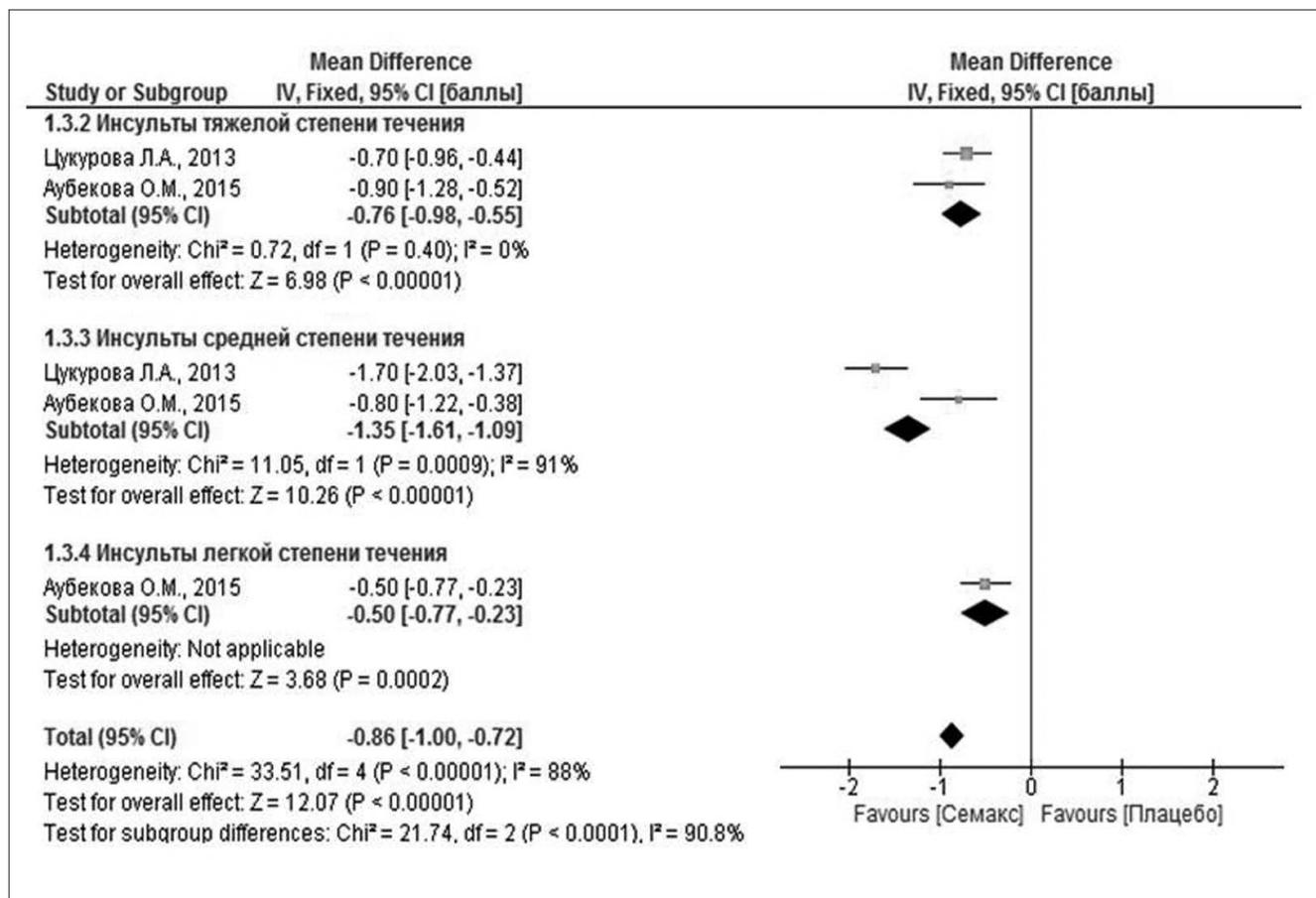


Рис. 4. Шкала Рэнкин (исход реабилитации) на 21 день лечения [баллы].

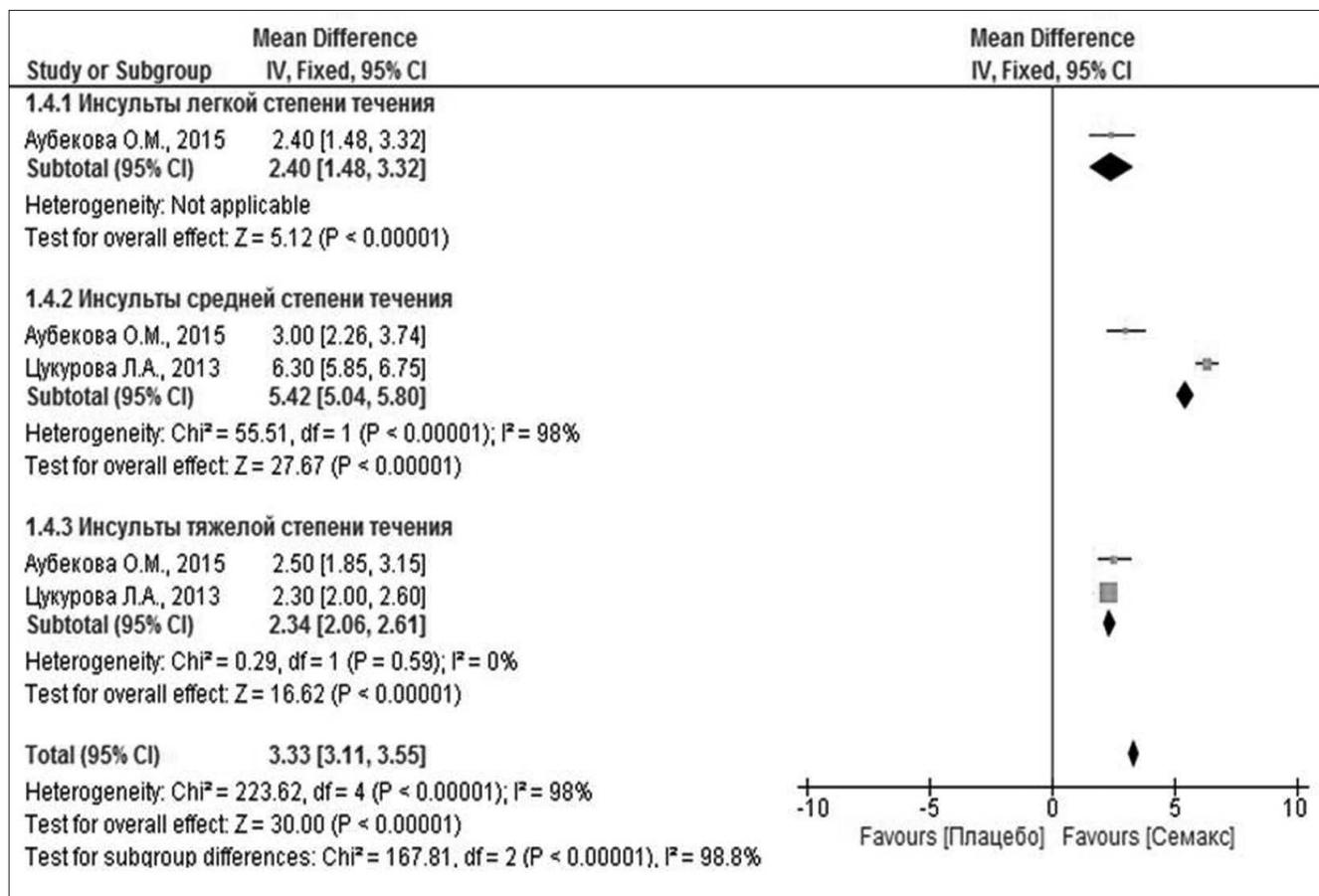


Рис. 5. Индекс мобильности Ривермид на 10-14 день лечения [баллы].

Результаты

На рис. 2 представлены результаты мета-анализа эффективности Семакса при ишемическом инсульте по данным шкалы NIHSS.

Из рис. 2 видно, что в группе пациентов, получающих Семакс, отмечено значимое снижение тяжести инсульта, оценённого по шкале NIHSS на 10-14 день. Причем при анализе в подгруппах эффект был выявлен только в группе тяжелых инсультов и инсультов средней степени тяжести. В группе легких инсультов эффект был статистически не значим.

В дальнейшем, нами было проведено исследование тяжести инсульта на 21 день лечения (рис. 3).

Очевидно, что тенденция, выявленная на 10-14 день для тяжелых инсультов и инсультов средней тяжести, сохраняется. А в подгруппе инсультов легкой степени наблюдается статистически значимое снижение тяжести инсульта по NIHSS среди пациентов, получавших Семакс, по сравнению с группой плацебо.

На рис. 4 приведены результаты мета-анализа эффективности Семакса в отношении степени инвалидизации по данным шкалы Рэнкин.

Полученные данные говорят о том, что исход реабилитации после инсульта на 21 день в группе Семакса был лучше, чем в группе плацебо. При анализе в подгруппах эффект наблюдался в подгруппах тяжелых инсультов и инсультов средней степени тяжести. В подгруппе легких инсультов лучший исход был статистически не значимо лучше, чем в группе плацебо.

При оценке подвижности пациента по индексу мобильности Ривермид отмечены значимо лучшие показатели в группе пациентов, получавших Семакс во всех подгруппах тяжести инсульта, по сравнению с группой плацебо (рис. 5).

Выводы:

- Введение Семакса интраназально 1% в остром периоде инсульта приводит к уменьшению неврологического дефицита, увеличению мобильности и увеличению функциональной независимости согласно данным мета-анализа.
- Целесообразно проведение многоцентрового, мощного двойного слепого исследований эффективности Семакса в остром периоде инсульта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Limborska S.A., Skvortsova V.I., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics* – 2014. – Vol. 15. – P. 228.
2. Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Limborska S.A., Skvortsova V.I., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Effect of semax and its C-terminal fragment Pro-Gly-Pro on the expression of VEGF family genes and their receptors in experimental focal ischemia of the rat brain. – *J Mol Neurosci.* – 2013 – Vol. 49(2). – P. 328–33.
3. Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Stavchansky V.V., Povarova O.V., Limborska S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Semax-induced changes in growth factor mRNA levels in the rat brain on the third day after ischemia. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics.* – 2016. – Vol. 22, no. 2. – P. 197–209.
4. Аубекова О.М., Климова Е.А. Терапевтическая эффективность «семакса 1 %» при различных формах острого нарушения мозгового кровообращения. *Справочник врача общей практики.* – 2015. - № 2. – С. 41–46.
5. Заец Т.Я., Потапова А.А., Руднева В.В., Лобанова И.В. Применение препарата семакс в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2001. – № 2. – С. 40–43.
6. 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.
7. Казаков А.Ю., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Применение нейропептидных метаболитических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения. *Доктор.Ру.* – 2013. - № 5 (83). – С. 12–17.
8. Костенко Е. В., Энеева М.А. Комплексная терапия пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта: эффективность применения нейропептидных препаратов (семакс). *Журнал международной медицины.* – 2016. – № 4. – С. 75–82.
9. Мясоедов Н.Ф., Скворцова В.И., Насонов Е.Л., Журавлева Е.Ю., Гривенников И.А., Арсеньева Е.Л., Суханов И.И. Изучение механизмов нейропротективного действия семакса в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 1999. – № 5. – С. 15–19.
10. Полякова А.В. Нейропротективная терапия вне терапевтического окна: возможности семакса. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* – 2014. - № 5. – С. 54–59.
11. Потапова А.А. Комплексное лечение ишемических инсультов с применением нейропептидных препаратов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2003. – № 2. – С. 12–15.
12. Романова Г.А. Нейропротекция при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. *Патогенез.* – 2012. – Т. 10. – № 2. – С. 28–31.
13. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Ефремова Н. М., Шамалов Н. А., Шетова И.М. Применение нейропротектора «Семакс 1 %» в первые часы и дни острог церебрального инсульта. *Методические рекомендации для практического здравоохранения.* – М., 2011. – С. 44.
14. Ставчанский В.В., Творогова Т.В., Боцина А.Ю., Лимборская С.А., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф., Держунова Л.В. Влияние пептидов семакс и PGP на экспрессию гена VEGFA у крыс в условиях неполной глобальной ишемии головного мозга. *Молекулярная биология.* – 2013. – Т. 47. - № 3. – С. 461–466.
15. Цукурова Л.А., Бароян К.М., Торгашова А.Н. Исследование эффективности и безопасности нейропротектора «Семакс 1 %» у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести. *Практическая медицина.* – 2013. – № 1. – С. 242–244.

REFERENCES

1. Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Limborska S.A., Skvortsova V.I., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics* – 2014. – Vol. 15. – P. 228.
2. Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Limborska S.A., Skvortsova V.I., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Effect of semax and its C-terminal fragment Pro-Gly-Pro on the expression of VEGF family genes and their receptors in experimental focal ischemia of the rat brain. – *J Mol Neurosci.* – 2013 – Vol. 49(2). – P. 328–33.
3. Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Stavchansky V.V., Povarova O.V., Limborska S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Semax-induced changes in growth factor mRNA levels in the rat brain on the third day after ischemia. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics.* – 2016. – Vol. 22, no. 2. – P. 197–209.
4. Aubekova O.M., Klimova E.A. [Therapeutic efficacy of "Semax 1%" for various forms of acute stroke]. *Spravochnik vracha obshhej praktiki.* – 2015. – Vol. 2. – P. 41–46. [in Russian].
5. Zaec T.Ja., Potapova A.A., Rudneva V.V., Lobanova I.V. [The use of Semax in the early recovery period of ischemic stroke]. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik.* – 2001. – Vol. 2. – P. 40–43. [in Russian].
6. Ivanova N.E. [Results of Semax administration by cognitive impairment in acute period of ischemic stroke and chronic cerebral ischemia]. – 2012. – Vol. 2. – P. 2–8. [in Russian].
7. Kazakov A.Ju., Chugunov A.V., Umarova H.Ja. [The use of neuropeptide metabolic drugs in patients with cerebral circulation disorders]. *Doktor.Ru.* – 2013. – Vol. 5 (83). – P. 12–17. [in Russian].

8. Kostenko E. V., Jeneeva M.A. [Complex therapy of patients in the cerebral stroke early recovery period: the neuropeptide drugs (Semax) effectiveness]. Zhurnal mezhdunarodnoj mediciny. – 2016. – Vol. 4. – P. 75–82. [in Russian].
9. Mjasoedov N.F., Skvorcova V.I., Nasonov E.L., Zhuravleva E.Ju., Grivennikov I.A., Arsen'eva E.L., Suhanov I.I. [Study of the Semax neuroprotective action mechanisms in the ischemic stroke acute period]. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 1999. – Vol. 5. – P. 15–19. [in Russian].
10. Poljakova A.V. [Neuroprotective therapy outside the therapeutic window: Semax possibilities]. Vestnik nevrologii, psihiatrii i neirohirurgii. – 2014. – Vol. 5. – P. 54–59. [in Russian].
11. Potapova A.A. [Neuropeptide drugs ischemic stroke complex treatment]. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. – 2003. – Vol. 2. – P. 12–15. [in Russian].
12. Romanova G.A. [Neuroprotection in experimental ischemic cerebral infarction]. Patogenez. – 2012. – Vol. 10. – № 2. – P. 28–31. [in Russian].
13. Skvorcova V. I., Stahovskaja L. V., Efremova N. M., Shamalov N. A., Shetova I.M. [Administration of neuroprotector "Semax 1%" in the first hours and days of acute cerebral stroke. Methodological recommendations for practical health care. – Moscow. – 2011. – P. 44. [in Russian].
14. Stavchanskij V.V., Tvorogova T.V., Bocina A.Ju., Limborskaja S.A., Skvorcova V.I., Mjasoedov N.F., Dergunova L.V. [The effect of semax and its C-end peptide PGP on VEGFA gene expression in the rat brain during incomplete global ischemia]. Molekuljarnaja biologija. – 2013. – Vol. 47. – № 3. – P. 461–466. [in Russian].
15. Cukurova L.A., Barojan K.M., Torgashova A.N. [A study of the neuroprotector Semax 1% efficacy and safety in patients with ischemic stroke of varying severity]. Prakticheskaja medicina. – 2013. – Vol. 1. – P. 242–244. [in Russian].

РЕЗЮМЕ

Введение: Несмотря на научный интерес к нейропротекторам, имеющаяся в настоящее время доказательная база недостаточна.

Цель исследования – оценить эффективность Семакса в остром периоде инсульта в мета-анализе отечественной литературы.

Материалы и методы: В 3-х базах данных проведен систематический поиск исследований о возможности использования Семакса при ишемическом инсульте. Данные, пригодные для мета-анализа, были ограничены значением по шкале качества исследований более 10 баллов, использованием оценки по шкалам NIHSS, Рэнкин, индексу мобильности Ривермид, оценкой на 10-14-21 день и введением Семакса 1% интраназально в первые 10-14 суток в дозе 12-18 мг/сутки. Использован мета-анализ случайных эффектов.

Результаты: Из 167 статей сети PubMed и 197 статей ресурса eLibrary.ru отобрано 8 исследований (n=654), из которых 3 (n=181) соответствовало критериям включения и имели одинаковые конечные точки. В группе пациентов, получающих Семакс, отмечено значимое снижение тяжести инсульта по шкале NIHSS на 10-14 и 21 день в подгруппах тяжелых инсультов и инсультов средней степени тяжести и только на 21 день для подгруппы легких инсультов по сравнению с группой плацебо. Среди пациентов, получающих Семакс по сравнению с плацебо, исход реабилитации после инсульта по шкале Рэнкина на 21 день был лучше только в подгруппах тяжелых и среднетяжелых инсультов. При оценке подвижности по индексу мобильности Ривермид значимо лучшие показатели отмечались у пациентов, получающих Семакс, во всех подгруппах по сравнению с плацебо.

Заключение: Введение Семакса интраназально 1% в остром периоде инсульта приводит к уменьшению неврологического дефицита, увеличению мобильности и увеличению функциональной независимости. Целесообразно проведение многоцентрового, мощного двойного слепого исследований эффективности Семакса в остром периоде инсульта. Следует использовать стандартный дизайн исследования для включения в мета-анализ.

Ключевые слова: Семакс, инсульт, мета-анализ, NIHSS, Рэнкин, индекс мобильности Ривермид.

ABSTRACT

Background: Despite the scientific interest to neuroprotectors, the current evidence base is insufficient.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of Semax in the acute period of stroke in the meta-analysis of Russian literature.

Materials and methods: A systematic search was performed across 3 databases of studies that included information about using Semax in ischemic stroke. Data suitable for meta-analysis were confined to a score of more than 10 points for the research quality, using the NIHSS and Rankin scales, the Rivermead mobility index, assessed at 10-14-21 day, and Semax 1% intranasal in the first 10-14 days in dose of 12-18 mg / day. A random effects meta-analysis was performed.

Results: From PubMed 167 articles and eLibrary.ru 197 articles, 8 studies (n = 654) were suitable for meta-analysis, 3 (n=181) of them matched the inclusion criteria and had the same end points. In the group of patients receiving Semax, there was a significant stroke severity decrease reduction using NIHSS at 10-14 and 21 days in subgroups of severe stroke and stroke of moderate severity and only at 21 days for the subgroup of mild strokes compared to the placebo group. Among patients receiving Semax compared with placebo, the outcome of rehabilitation after a stroke with Rankine scale at the 21 day was better only in subgroups of severe and moderate stroke. When assessing the mobility with Rivermead mobility index, significantly better results were observed in patients receiving Semax in all subgroups compared with placebo.

Conclusion: Semax 1% intranasal administration in the acute period of stroke leads to neurological impairment decrease, mobility and functional independence increase. It is rational to conduct a multicenter, powerful double-blind study of Semax effectiveness in the acute stroke period. A standard study design is necessary for inclusion in the meta-analysis.

Keywords: Semax, stroke, meta-analysis, NIHSS, Rankin, Rivermead mobility index.

Контакты:

Shmonin A.A. E-mail: langendorff@gmail.com