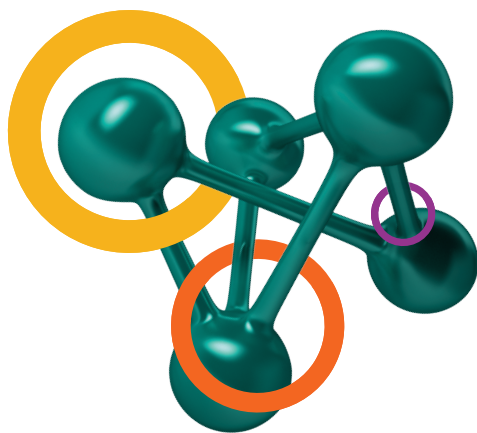


Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю.,
Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А.

НЕЙРОМИДИН® в клинической практике



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

МОСКВА 2016

РЕСТАВРАЦИЯ ФУНКЦИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НЕЙРОМИДИН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИПИДАКРИН (IPIDACRINE)

- ✓ Обладает уникальным двойным механизмом действия – блокирует калиевые каналы и ингибирует холинэстеразу
- ✓ Действует на все звенья в цепи процессов, обеспечивающих проведение возбуждения
- ✓ Восстанавливает и стимулирует проведение импульса в центральной и периферической нервной системе
- ✓ Ускоряет процессы нейропластичности
- ✓ Имеет высокий уровень безопасности и хорошую переносимость
- ✓ Качество GMP

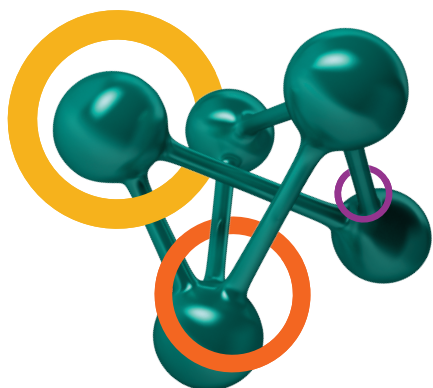


ОРИГИНАЛЬНЫЙ МОДУЛЯТОР НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
И ТРАВМАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Информация для медицинских работников.
Подробную информацию о препарате Нейромидин см. в инструкции по применению.
Рег. уд.: табл. - П №014238/01; амп. - П №014238/02. Представительство в РФ: www.olainfarm.ru

Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю.,
Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А.

НЕЙРОМИДИН® в клинической практике



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

МОСКВА 2016

УДК 616.8-00:615.03
ББК 56.12
Д16

Нейромидин в клинической практике / Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016 – 60 стр.

ISBN 978-5-8948-1942-6

В книге подробно рассматриваются принципы фармакологического действия Нейромидина, отличительные особенности, выделяющие его из ряда прочих антихолинэстеразных средств. Особое внимание уделено возможностям применения Нейромидина при диабетической полинейропатии, неврите лицевого нерва, миастении, радикулопатиях, компрессионно-ишемической и инфекционной нейропатии, а также при черепно-мозговых травмах, цереброваскулярной патологии, токсических энцефалопатиях, болезни Альцгеймера и др. Кроме того, в работе предлагаются схемы терапии Нейромидином при заболеваниях и травмах нервной системы, а также отмечаются возможности его применения с другими лекарственными препаратами, используемыми в неврологии и психиатрии.

Книга предназначена для фармакологов, неврологов, психиатров, терапевтов, врачей общей практики.

УДК 616.8-00:615.03
ББК 56.12



9 785894 819426

ISBN 978-5-8948-1942-6

© ООО «Медицинское информационное агентство», 2016.

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ



Дамулин Игорь Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России



Живолупов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, руководитель центров лечения боли и головокружения, "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург



Зайцев Олег Семенович – д.м.н., врач высшей категории, ведущий научный сотрудник, руководитель группы психиатрических исследований НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ



Максимова Марина Юрьевна – руководитель 2-ым неврологическим отделением ФГБНУ "Научный центр неврологии", профессор, д.м.н.; профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России



Маркин Сергей Петрович – д.м.н., профессор, зам. гл. врача БУЗ ВО "ВГП №1" по поликлинике №17



Самарцев Игорь Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, ведущий специалист центров лечения боли и головокружения, "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург



Санадзе Александр Георгиевич – д.м.н., профессор, руководитель Московского Миастенического центра



Строков Игорь Алексеевич – доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМРА	- α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
АХР	- ацетилхолиновый рецептор
АХЭП	- антихолинэстеразные препараты
БА	- болезнь Альцгеймера
в/в	- внутривенно
в/м	- внутримышечно
ГАМК	- γ-аминомасляная кислота
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ДПН	- диабетическая полинейропатия
ДЦП	- детский церебральный паралич
МГМСУ	- Московский государственный медико-стоматологический университет
МНН	- международное непатентованное наименование
МОКЗ	- методика оценки корешковой задержки
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НИИ	- научно-исследовательский институт
НЛН	- нейропатия лицевого нерва
НПВС	- нестероидные противовоспалительные препараты
НРФ	- нейротрофический ростовой фактор
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОФЭКТ	- однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПДДЕ	- потенциал действия двигательных единиц
п/к	- подкожно
ПНС	- периферическая нервная система
РАМН	- Российская академия медицинских наук
СД	- сахарный диабет
СНТ	- сенсоневральная тугоухость
ФГБУ	- федеральное государственное бюджетное учреждение
ЦНС	- центральная нервная система
ЧМТ	- черепно-мозговая травма
ЭМГ	- электромиография
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма
BDNF	- нейротропный фактор мозга
CNTF	- цилиарный нейротрофический фактор
FGF	- фактор роста фибробластов
MGFA	- общественная организация Myasthenia Gravis Foundation of America
MIR	- главный иммуногенный регион
MuSK	- мышечно-специфическая тирозинкиназа
NIS-LL	- шкала симптомов нейропатии нижних конечностей
NMDA	- N-метил-D-аспартат
N2SS-9	- шкала нейропатических симптомов
QMGS	- шкала количественной оценки тяжести миастении
RyR	- риадиноновый рецептор

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	6
2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ	12
3. ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОМИДИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ТРАВМАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	16
3.1. Диабетическая нейропатия (ДПН)	19
3.2. Неврит лицевого нерва (паралич Белла)	25
3.3. Компрессионно-ишемическая нейропатия	25
3.4. Радикулопатии (дорсопатии)	26
3.5. Инфекционные нейропатии	27
3.6. Миастения и миастенические синдромы	27
3.7. Сенсоневральная тугоухость	33
4. ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОМИДИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ТРАВМАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	33
4.1. Болезнь Альцгеймера	36
4.2. Черепно-мозговая травма	41
4.3. Выход из комы	44
4.4. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	46
4.5. Токсические энцефалопатии	49
5. ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА	50
Список литературы	58

1. ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий неврология была «скована» псевдонаучной догмой – «нервные клетки не восстанавливаются» и представлением о «статичности» функциональной организации нервной системы. Однако в 1998 г. шведские ученые впервые в опытах на мышах получили доказательства того, что новые нейроны продолжают появляться на протяжении всей жизни организма, по крайней мере, в гиппокампе – структуре мозга, отвечающей за память и обучение. Полученные недавно результаты посмертного радионуклидного исследования образцов гиппокампа 55 людей показали, что как минимум треть клеток гиппокампа регулярно обновляется; при этом ежедневно в этой области рождаются примерно 1400 новых нейронов, и процесс этот происходит до самой смерти человека.

Приведенные данные являются краеугольным камнем концепции нейропластичности, которая представляет собой совокупность различных процессов ремоделирования нейроглиального комплекса (реорганизация корковых полей, рекрутинг, синаптогенез, нейрогенез, спраутинг), направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей.

Доказательством существования нейропластичности является множество экспериментов, проведенных на животных за последние 20 лет, которые показали, что морфофункциональная организация нейрональных структур коры головного мозга может быть подвержена модуляции в процессе обучения, а также при повреждениях периферической и центральной нервной системы.

Одним из принципиальных достижений современной неврологии является представление о сетевом паттерне структурно-функциональной организации нейрональных ансамблей. В частности, в основе речевых и когнитивных процессов лежат пространственно-временные взаимоотношения параллельно функционирующих кортико-кортикальных и кортико-субкортикальных нейрональных сетей, в которых происходит одновременная или же последовательная активизация мозаичных иерархически организованных областей. Стабильность работы корковых систем головного мозга, связанных между собой динамическими функциональными связями, поддерживается работой ингибиторных вставочных ГАМК-нейронов, которые в нормальных условиях блокируют горизонтальные связи, в особенности между пирамидными клетками. Однако во время сенсорной депривации или обучения ингибирование подавляется, и внутрикорковые связи становятся функционально активными, что лежит в основе кратковременной нейропластичности. Этому процессу способствуют особенности таламокортикальных связей и механизмов, лежащих в основе быстрого изменения уровня возбудимости нейронов и синапсов при модуляции ГАМК-ингибирования.

В условиях патологии (заболевания и травмы нервной системы) функциональные связи между нейрональными сетями нарушаются, особенно в зоне пенумбры. При этом наиболее страдают холинергические сети, которые являются, во-первых, связующим звеном между остальными нейрональными ассоциациями, во-вторых, главным резервуаром для развития адаптивной нейропластичности. В связи с этим применение холинергических препаратов, особенно ингибиторов ацетилхолинэстеразы (в зоне пенумбры ее активность значительно повышается), является одним из важных стратегических направлений в комбинированной терапии пострадавших.

Современная линейка антихолинэстеразных средств, которые селективно и обратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу, представлена препаратами с преимущественно периферическим (прозерин, калимин), центральным (галантамин, донепезил) и сочетанным (Нейромидин) действием.

Нейромидин (до 2002 г. торговое название амиридин, МНН – ипидакрин) – оригинальный препарат, модулятор нейропластичности – синтезирован А.В. Упадышевой, Н.Д. Григорьевой, А.П. Знаменской в начале 80-х годов в Научно-исследовательском институте азотной промышленности и продуктов органического синтеза (Москва). Производство Нейромидина (амиридина) началось в 1983 г. на Олайнском химико-фармацевтическом заводе, в 1997 г. предприятие преобразовано в АО «Олайнфарм» (Латвия). На Нейромидин (амиридин) получены авторские свидетельства СССР, а также патенты США – 4550113, Великобритании – 2125696, Швейцарии – 650151, Франции – 2532547, Италии – 1164493, Японии – под названием NIK-247.

Нейромидин – полиметиленовое производное 4-аминопиридина – особый представитель антихолинэстеразных препаратов обладает как периферическим, так и центральным эффектами. В основе сочетанного действия Нейромидина лежит комбинация двух молекулярных механизмов:

- 1) **обратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы** – фермента, расщепляющего ацетилхолин в синаптической щели;
- 2) **блокада калиевых каналов** – благодаря этому свойству Нейромидина удлиняется возбуждение в пресинаптическом волокне и соответственно увеличивается время выброса ацетилхолина в синаптическую щель во время проведения нервного импульса.

Установлено, что блокада калиевых каналов приводит к продлению реполяризационной фазы потенциала действия, увеличению высвобождения медиаторов из пресинаптического нервного волокна, стимуляции нервно-мышечной передачи и ее восстановлению после действия курареподобных веществ, некоторых токсинов и антибиотиков. Вышеуказанные свойства позволяют Нейромидину модулировать проведение возбуждения в центральной, периферической нервной и мышечной системах, что способствует адаптивной нейропластично-

сти и интенсификации компенсаторно-восстановительных процессов при многих патологических состояниях.

В последние годы стало очевидным, что влияние на калиевую проницаемость мембраны может оказаться физиологически оправданным и практически результативным при воздействии на процесс возбуждения. Еще в 1974 г. Pelhate и Richon обнаружили способность 4-аминопиридина блокировать калиевую проницаемость мембраны. Среди основных свойств этой группы соединений были отмечены продление реполяризационной фазы потенциала действия, увеличение высвобождения медиаторов из пресинаптического волокна; стимуляция нервно-мышечной передачи и ее восстановление после блокады курареподобными веществами, некоторыми токсинами и антибиотиками; аналептическое и судорожное действия.

Болгарскими исследователями был рекомендован 4-аминопиридин (пимадин) к применению в анестезиологии в качестве антикурарного и аналептического средства. Однако он не получил широкого распространения из-за высокой токсичности и наличия свойств, способных вызывать нежелательные побочные реакции, в частности эпилептическую активность. Попытки применять его и родственные ему соединения для лечения периферической нервной системы не делались [50].

Наиболее близким к Нейромидину препаратом можно считать такрин. Он применялся в ряде стран в качестве ингибитора холинэстеразы, антагониста курареподобных миорелаксантов, антиаритмического средства, антагониста морфина. Однако такрин также не получил широкого распространения в связи с недостаточной эффективностью и сравнительно высокой токсичностью. Кроме того, весь спектр активности препарата не был выявлен и описан. Только после раскрытия особенностей фармакологического действия Нейромидина было обнаружено, что такрин блокирует калиевую и натриевую проницаемость мембраны, способен восстанавливать возбуждение в периферической и центральной нервной системе. Однако в отличие от Нейромидина он обладает рядом других свойств, которые делают его применение в клинике менее желательным. В частности, уже в малых дозах такрин вызывает побочные реакции, а по своему фармакологическому действию существенно уступает Нейромидину.

Сочетание в спектре активности Нейромидина двух молекулярных эффектов (блокада калиевых каналов и обратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы) отражает биологическую закономерность и не является случайным. Комбинация в биологически выгодной пропорции двух указанных эффектов лежит в основе своеобразного спектра фармакологической активности Нейромидина.

Все физиологические и фармакологические эффекты Нейромидина могут рассматриваться как закономерное следствие указанной комбинации. При этом блокада калиевой проницаемости мембраны играет определяющую роль, а ингибирование холинэстеразы – дополнительную, второстепенную. По выра-

женности блокирующего действия Нейромидина на калиевую проницаемость мембраны он близок к 4-аминопиридину; эффективные концентрации этих препаратов, вызывающие 50% уменьшение тока в перехвате Ранвье седалищного нерва лягушки, равны соответственно 1×10^{-4} и 5×10^{-4} М. Однако в их действиях на калиевые токи мембраны имеются существенные отличия. Действие Нейромидина избирательно, он подавляет, в основном, задержанный калиевый ток, в то время как 4-аминопиридин блокирует разные калиевые каналы и в меньшей степени – задержанный ток K^+ . Взаимодействие 4-аминопиридина с калиевыми каналами характеризуется кратковременностью, непрочностью. Нейромидин, наоборот, прочно связывается с каналом, эта связь потенциал-независима. Нейромидин блокирует и натриевую проницаемость мембраны, но существенно слабее, чем калиевую. С действием Нейромидина на натриевую проницаемость мембраны можно частично связать его слабые седативные и анальгетические свойства [50].

Влияние Нейромидина на активность холинэстеразы также имеет свои особенности. По силе антихолинэстеразного действия в опытах *in vitro* на очищенных препаратах фермента он близок к наиболее сильным ингибиторам холинэстеразы обратимого типа – неостигмину и физостигмину. В то же время в экспериментах *in vivo* Нейромидин уступает этим классическим антихолинэстеразным препаратам и в некоторых экспериментах оказывается слабее в 60-100 раз. Такие различия эффектов препарата в опытах *in vitro* и *in vivo* могут быть обусловлены особенностями его взаимодействия с ферментом.

Специальные исследования показали, что Нейромидин взаимодействует с холинэстеразой по смешанному типу, физостигмин и неостигмин – по конкурентному, а такрин, наиболее близкий к Нейромидину препарат, – по неконкурентному. Это позволяет считать, что классические ингибиторы холинэстеразы (физостигмин и неостигмин) взаимодействуют с активным центром фермента, Нейромидин – с фермент-субстратным комплексом, а такрин вступает во взаимодействие с группировками фермента, находящимися вне его активных центров.

Особо следует подчеркнуть, что Нейромидин действует на все звенья проведения возбуждения:

- стимулирует пресинаптическое нервное волокно,
- увеличивает выброс нейромедиатора в синаптическую щель,
- уменьшает разрушение медиатора ацетилхолина ферментом,
- повышает активность постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием.

В отличие от этого типичные ингибиторы холинэстеразы воздействуют лишь на одно звено в цепи процессов, обеспечивающих проведение возбуждения. Они уменьшают метаболизм медиатора только в холинергических синапсах, способствуют накоплению ацетилхолина в синаптической щели и увеличению его стимулирующих воздействий на постсинаптическую клетку. Следует также

отметить, что антихолинэстеразный эффект Нейромидина отличается кратковременностью (20-30 минут) и обратимостью, в то время как блокада калиевой проницаемости мембраны обнаруживается в течение 2 часов после введения Нейромидина.

Интересно, что изначально Нейромидин (амиридин) предполагалось применять только как средство, улучшающее нервно-мышечную проводимость. В 1988 г. Нейромидин (амиридин) был разрешен к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения периферической нервной системы (нейропатии, невриты, миелополирадикулоневриты), миастении, слабости родовой деятельности, атонии кишечника. Однако в процессе экспериментальных исследований этого свойства Нейромидина (амиридина) было выявлено положительное влияние препарата на процессы памяти и обучения. И действительно, в экспериментах на животных с вызванной различными способами амнезией Нейромидин (амиридин) ослаблял или даже устранял это нарушение. Влияние Нейромидина (амиридина) на процессы памяти обнаружилось и при клинических испытаниях у больных с последствиями черепно-мозговой травмы и в послеоперационном периоде по поводу опухоли мозга. Все это послужило основанием для клинических испытаний Нейромидина (амиридина) при деменциях позднего возраста [49].

Следует отметить, что Нейромидин может ингибировать, кроме ацетилхолинэстеразы, и другой фермент, разрушающий ацетилхолин, – бутирилхолинэстеразу. Интерес к этому ферменту связан с тем, что бутирилхолинэстераза при болезни Альцгеймера выявлена в нейрофибриллярных клубочках и сенильных бляшках, и по мере прогрессирования этого заболевания в определенных участках головного мозга происходит снижение активности ацетилхолинэстеразы, в то время как активность бутирилхолинэстеразы повышается. По данным ряда экспериментальных и клинических исследований, ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением зрительно-пространственных функций, памяти и способности к обучению [27].

Так в 1990 г. Нейромидин (амиридин) разрешен к применению в качестве стимулятора обучаемости и памяти для лечения болезни Альцгеймера и других форм старческого слабоумия, а также детей с затруднением обучения при минимальной церебральной дисфункции. Нейромидин (амиридин) был первым в мире медицинским препаратом, официально разрешенным для лечения болезни Альцгеймера. Позже, в 1993 г., в США для лечения болезни Альцгеймера был разрешен такрин (когнекс), давно известный препарат, применявшийся как антиаритмик и антагонист курареподобных веществ. До амиридина (Нейромидина) не было препаратов способных улучшать состояние пациентов с болезнью Альцгеймера или приостанавливать фатально неизбежное при этой болезни прогрессирование патологических симптомов. В 1987-1989 гг. в двойном слепом исследовании Нейромидина (амиридина), проведенном Е.Е. Букатиной с сотруд-

никами, впервые было обнаружено значительное улучшение общего психического состояния у 50% больных с неглубокими и умеренными проявлениями болезни Альцгеймера и у 30% больных с выраженной болезнью Альцгеймера. В дальнейшем двойные слепые плацебо-контролируемые исследования С.И. Гавриловой с сотрудниками подтвердили эффективность Нейромидина (амиридина) при лечении болезни Альцгеймера и привели к усовершенствованию методики ее лечения [69].

Несмотря на то, что значительная часть фармакологических эффектов Нейромидина может найти объяснение в указанных механизмах действия, есть основания предполагать, что к настоящему времени выяснены не все механизмы его действия. Клинические наблюдения, выявившие способность Нейромидина восстанавливать проведение возбуждения и трофику при поражениях периферической нервной системы, стимулировать память при заболеваниях центральной нервной системы, позволяют думать, что препарат влияет еще на какие-то важные процессы и структуры организма.

Так, в 2013 г. были представлены данные о влиянии Нейромидина на уровень в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF). Во взрослом организме BDNF играет нейропротективную роль, а следовательно может быть маркером терапевтической эффективности при лечении больных, тем более в настоящее время разработана методика лабораторного определения уровня данного фактора в крови. В связи с этим стало возможным подтверждение или отрицание нейротрофических эффектов у отдельных лекарственных средств, применяющихся в клинической практике традиционно для коррекции неврологических расстройств. В частности обнаружено, что Нейромидин в комплексной терапии больных с закрытыми черепно-мозговыми травмами позволяет не только улучшить клинические и электрофизиологические показатели, но и достоверно повысить уровень BDNF в сыворотке крови, который является маркером нейропластичности [42].

Нейромидин влияет на адаптивную нейропластичность и создает предпосылки для ускоренного восстановления функции нерва после его перерыва,

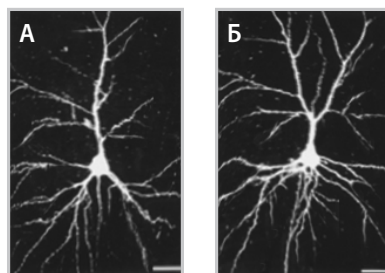


Рис. 1. Схематическая модель арборизации спинномозгового чувствительного нейрона до (А) и после (Б) применения Нейромидина.

что подтверждается экспериментально (рис. 1) [С.А. Живолупов. Кайшибаевские чтения. Сборник научных трудов V НПК с международным участием. - Алматы, 8-10 октября 2015].

Поэтому дальнейшее изучение механизмов действия Нейромидина является одной из актуальных и перспективных задач современной неврологии.

2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Чем обусловлена терапевтическая эффективность Нейромидина в лечении заболеваний и травм периферической и центральной нервной системы?

Высокая терапевтическая эффективность Нейромидина, а также возможность его широкого применения при различных заболеваниях и травмах периферической и центральной нервной системы обусловлена уникальным двойным механизмом действия:

- 1) обратимое ингибирование холинэстеразы (ацетилхолин- и бутирилхолинэстеразы) в синапсах;
- 2) блокада калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток.

Таким образом, увеличивается содержание ацетилхолина в вегетативной нервной системе, нервно-мышечных синапсах (рис. 2), а также в центральной нервной системе (ЦНС), за счет хорошей проницаемости препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Блокада К-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения импульса, что в свою очередь увеличивает вхождение ионов кальция в терминаль аксона, обеспечивая выход большего количества ацетилхолина в синаптическую щель. Кроме того, Нейромидин влияет на Na-каналы, с чем связывают седативные и анальгезирующие свойства препарата.

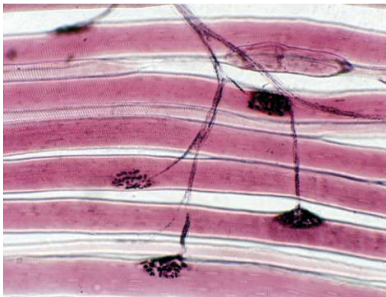


Рис. 2. Нервно-мышечный синапс.

Также выявлено модулирующее влияние Нейромидина на ГАМК-ергическую и катехоламиную системы, что вместе с торможением амилоидогенеза в головном мозге и M2-агонистической активностью, отражением которой является изменение длиннолатентных потенциалов нейронов CA1 в области гиппокампа, обеспечивает нейропротективный (нейропластический) эффект препарата [18].

На какие звенья проведения возбуждения действует Нейромидин?

Нейромидин влияет на все звенья проведения возбуждения:

- стимулирует пресинаптическое нервное волокно,
- увеличивает выброс ацетилхолина в синаптическую щель,
- уменьшает разрушение ацетилхолина ацетилхолинэстеразой,
- повышает активность постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием [13].

В отличие от Нейромидина типичные ингибиторы холинэстеразы уменьшают метаболизм медиатора только в холинергических синапсах, способствуют накоплению ацетилхолина в синаптической щели и увеличению его стимулирующих воздействий на постсинаптическую клетку.

Какие экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии Нейромидина на ацетилхолинергическую систему?

- Значимое снижение активности ацетилхолинэстеразы в коре головного мозга (включая кору лобных отделов) и гиппокампе у крыс уже через 30 минут после перорального приема препарата.
- Повышение концентрации ацетилхолина в межклеточной жидкости в эти же сроки [12].

На какие еще, помимо холинергической, нейромедиаторные системы влияет Нейромидин?

Исследование эффективности Нейромидина при травматических нейропатиях выявило его способность ускорять компенсаторно-восстановительные процессы в периферической нервной системе (ПНС) не только за счет стимуляции нервно-мышечной передачи, но и вследствие влияния на активность некоторых нейротрансмиттерных систем. Так, в группе испытуемых, которой в комплексной терапии назначался Нейромидин, уже на 15-е сутки от начала лечения выявлено значительное повышение плазменной концентрации серотонина, достигшей значения, более чем в 2 раза превышающего норму к моменту окончания наблюдения (30-е сутки). Прогрессирующее снижение содержания норадреналина в этой группе пациентов оказалось более значимым, чем в контрольной (без Нейромидина, $p < 0,05$), снизившись к 30-м суткам терапии до нормальных значений [45].

Какие существуют отличительные особенности действия Нейромидина?

- Дозозависимый периферический и центральный эффект.
- Быстрое поступление в головной мозг.
- Накопление преимущественно в коре больших полушарий головного мозга и гиппокампе.

- Большая широта терапевтического действия (наличие существенного разрыва между клинически эффективной дозой и дозой, вызывающей побочные явления).
- Низкая способность вызывать толерантность к лечению при повторных назначениях.
- Хорошая переносимость [13, 40].

Что такое нейропластичность, и в чем роль афферентной импульсации в функционировании нейрональных сетей?

Нейропластичность можно представить как изменение биоэлектрической активности изолированных нервных клеток и синаптических связей в системе взаимодействующих центров. При этом одним из важнейших параметров, лежащих в основе оптимального моделирования нейрональных сетей, является синхронная активизация их определенных составляющих. Например, для достижения значимой реорганизации структуры первичного коркового представительства слухового анализатора необходима абсолютная синхронность между временными параметрами переменной электростимуляции базальных ганглиев и звуковыми стимулами [11]. Более того, динамическая организация значимых зон с множеством представительств одной и той же функции в разных участках определенной области («функциональные излишки») позволяет компенсировать дефицитное состояние пациентов при инсульте. Это происходит за счет феномена локальной гипервозбудимости, способствующей активизации соседних «запасных» участков.

Насколько важна синаптическая активность в процессах нейропластичности?

Стержневым компонентом нейропластичности является синапс, который представляет собой не «статическое», а «динамическое» образование, являющееся главным действующим вектором функциональных изменений на макроскопическом уровне. В соответствии с правилом Hebb [10], утверждающим, что в основе обучения и запоминания при повторении заданий лежит изменение синаптической активности одновременно задействованных нейронов, в одной из работ было показано, что при обучении моторным навыкам посредством долговременной потенциации активизируются горизонтальные связи в зоне M1, контралатеральной по отношению к тренируемой конечности [19]. При этом основу «гомеостатической» нейропластичности, наиважнейшей в регуляции процесса пластичности по Hebb [10], составляют механизмы синаптической стабилизации посредством регуляции активности рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA). В процессе обучения нейропластические изменения кортикальных рецептивных полей сопровождаются реорганизацией работы синапсов, что, предположительно, лежит в основе моделирования нейрональных сетей.

Какие существуют объективные оценки нейропластического потенциала нервной системы?

В настоящее время одним из ведущих критериев оценки нейропластического потенциала нервной системы является уровень содержания BDNF в сыворотке крови. **BDNF** (*brain-derived neurotrophic factor*) – нейротрофический фактор мозга. Среди множества нейротрофических ростовых факторов (НРФ), идентифицированных к настоящему времени, **BDNF** занимает особое положение, т.к. во взрослом организме он играет нейропротективную роль и поэтому может рассматриваться как **маркер терапевтической эффективности** при лечении больных. Снижение экспрессии BDNF – служит маркером нейрональной дисфункции, связанной с эмоциональными и когнитивными расстройствами, его увеличение является косвенным признаком активации компенсаторно-восстановительных процессов (адаптивная нейропластичность), вызванной адекватной комплексной терапией, так как наряду с медленно развивающимися эффектами, в основе которых лежит синтез белков, BDNF способен индуцировать стремительные изменения в синаптической пластичности.

В настоящее время разработана методика определения уровня данного фактора в крови. В связи с этим стало возможным подтверждение или отрицание нейротрофических эффектов у отдельных лекарственных средств, традиционно применяющихся в клинической практике для коррекции неврологических расстройств [42].

В частности, обнаружено, что применение Нейромидина в комплексной терапии больных с закрытыми черепно-мозговыми травмами позволяет не только улучшить клинические и электрофизиологические показатели, но и достоверно повысить уровень BDNF в сыворотке крови, который является маркером нейропластичности [44].

С чем связывают способность Нейромидина стимулировать адаптивную нейропластичность?

- 1) Нейроминин оказывает модулирующее воздействие на диашиз.
- 2) Нейроминин оказывает уникальную многоуровневую нейропротекцию по отношению к холинергическим нейронам, что связано с его способностью блокировать калиевую проницаемость мембраны и временно ингибировать холинэстеразу. Это предупреждает нейродегенеративный процесс, вызванный «глутаматной агрессией» во время оксидантного стресса любого генеза (травматический, сосудистый и др.).
- 3) Нейроминин стимулирует невральную проводимость, повышая интенсивность сенсорной импульсации в ЦНС, что позволяет дополнительно активизировать афферентные системы, участвующие в формировании нейропластического профиля [13, 40, 42, 45].
- 4) Нейроминин увеличивает содержание BDNF в сыворотке крови [42].

Что такое диашиз?

Термин «диашиз» (греч. *diaschisis* – разделение, расщепление) употребляется для описания процессов, лежащих в основе функциональных нарушений (электрофизиологических, метаболических и гемодинамических) нейронально-глиальных структур, расположенных на отдалении от места локального повреждения (некроза) головного или спинного мозга – в зоне «пенумбры» (рис. 3).

В частности, при тяжелых ЧМТ диашиз может формироваться даже в контралатеральном полушарии головного мозга. В зависимости от интенсивности патофизиологических каскадов зона диашиза может прогрессивно увеличиваться, захватывая «здоровые территории» мозговой ткани, что сопровождается нарастанием неврологического дефицита, или уменьшаться в размерах – разрешение этого состояния может быть этапом спонтанного восстановления [6, 41].

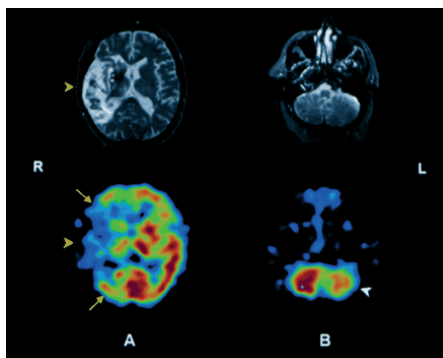


Рис. 3. МРТ (исследует структуру) и ОФЭКТ (оценивает функцию) головного мозга пациента с ишемическим инсультом. (А) На ОФЭКТ зона ишемии оказывается шире, чем на МРТ (желтые стрелки); (В) По данным МРТ структура мозжечка не нарушена, однако ОФЭКТ позволяет установить, что функция левого полушария мозжечка нарушена вследствие диашиза (белая стрелка).

В чем принципиальное отличие Нейромидина от других антихолинэстеразных препаратов?

Нейромидин, обладая двойным механизмом действия и легко проникая через ГЭБ, эффективен в лечении заболеваний как периферической, так и центральной нервной системы. Это свойство Нейромидина выделяет его из класса подобных препаратов, обладающих либо центральным (реминил, экселон, ари-септ), либо периферическим (прозерин, калимин, убретид) действием [45].

3. ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОМИДИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ТРАВМАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

При каких заболеваниях ПНС применяется Нейромидин?

Показаниями к назначению Нейромидина, независимо от этиологии заболевания, являются:

- Моно- и полинейропатии (диабетическая, травматическая, токсическая, инфекционная и др.).
- Полирадикулопатия.
- Миастения и миастенический синдром (поддерживающая терапия).
- Другие заболевания ПНС, связанные с нарушением проведения нервного импульса.
- Сенсоневральная тугоухость.
- Атония кишечника (лечение и профилактика).

Какова эффективность Нейромидина в лечении заболеваний и травм ПНС (нейропатии, полинейропатии, полирадикулопатии)?

При заболеваниях и травмах периферической нервной системы положительный эффект Нейромидина отмечен у 82,9% больных, при этом хороший эффект наблюдался в 31,6% случаев (для сравнения, в контрольной группе – в 10% случаев) [30].

Какие механизмы лежат в основе положительного эффекта Нейромидина при заболеваниях ПНС?

- Стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи.
- Восстановление проведения возбуждения в периферической нервной системе.
- Активизация сегментарного аппарата спинного мозга или ствола мозга.
- Усиление нейротрофического контроля денервированных зон.
- Стимуляция регенераторного и коллатерального спраунтинга [45] (рис. 4).

Во всех исследованиях отмечается, что основные механизмы действия Нейромидина способствуют значительному улучшению процессов нейропластичности в периферической и центральной нервной системе. Это относится к процессам спраунтинга, действию на ионные каналы, улучшению нейротрансмиссии, в первую очередь в холинергических синапсах.

Проведенные исследования по изучению эффективности Нейромидина при заболеваниях периферической нервной системы показывают его мощный потенциал в качестве фармакологического нейрореабилитационного препарата – оригинального модулятора нейропластичности [63].



Рис. 4. Коллатеральный спраунтинг.

Какие данные подтверждают эффективность лечения периферических нейропатий Нейромидином?

Способность Нейромидина оказывать действие на М-холинергические синапсы и дополнительно к этому блокировать калиевые каналы аксолеммы, причем

преимущественно так называемый задержанный калиевый ток, в сочетании со слабым блокирующим действием на натриевые каналы, предопределило применение препарата для лечения заболеваний периферической нервной системы. При ЭМГ исследовании периферических нервов у 15 больных с моно- и полинейропатиями отмечено увеличение эффективности реиннервации [61]. Близкие результаты получены при лечении Нейромидином 40 больных с нейропатиями лучевого нерва, радикулоишемиями и полинейропатиями [35].

При лечении 36 подростков с периферическими нейропатиями Нейромидином в дозе 60 мг в течение 2-3 месяцев отмечены клиническое и ЭМГ улучшение состояния при хорошей переносимости препарата [Г.А. Ермакова и соавт., Трудный пациент, 1, 2005]. В другом исследовании при лечении 35 детей с нейропатиями Нейромидином в дозе от 5 мг 2 раза в сутки (возраст 2-5 лет) до 20 мг 3 раза в сутки в течение от 1 до 1,5 месяцев (возраст старше 12 лет) отмечена положительная динамика двигательных и сенсорных нарушений, подтверждаемая улучшением ЭМГ показателей [38]. В последние годы проведен ряд исследований, подтвердивших эффективность применения Нейромидина в лечении травматических нейропатий [45, 60].

Нетравматические мононейропатии, особенно компрессионные туннельные мононейропатии, имеют очень широкое распространение. Продолжаются поиски эффективной терапии этой формы патологии периферических нервов. В исследовании В.А. Широкова с соавт. показан положительный клинический и ЭМГ эффект Нейромидина у больных с компрессионными нейропатиями нервов рук [68]. Авторы отмечают, что у больных, которым Нейромидин вводился локально с последующей электростимуляцией нервов и мышц, улучшение развивалось раньше и было достоверно более выраженным, чем у больных, получавших Нейромидин в виде внутримышечных инъекций.

Нейропатия лицевого нерва (НЛН) – один из самых частых вариантов мононейропатий. Применение АХЭП для восстановительного лечения рекомендуется, но применение прозерина и калимина может стимулировать формирование контрактур лицевых мышц. Более привлекательным с точки зрения эффективного влияния на активацию процессов регенерации-реиннервации и меньшего риска развития контрактур выглядит Нейромидин [30, 61]. В работе А.Н. Бойко и соавт. подтверждено с помощью ЭМГ влияние Нейромидина на ускорение процессов регенерации и реиннервации при нейропатии лицевого нерва. Авторы отметили, что применение Нейромидина в два раза ускоряет восстановление двигательной функции лицевого нерва, а также не приводит, в отличие от лечения прозеринном, к развитию контрактур лицевых мышц [29].

Подводя итог исследованиям по лечению Нейромидином поражений структур периферической нервной системы можно отметить несколько эффектов, которые были отмечены во всех исследованиях: увеличение силы мышц, умень-

шение сенсорных проявлений нейропатий, в том числе болевого синдрома, улучшение ЭМГ показателей.

Существуют ли отличия в схемах терапии нейропатий Нейромидином в зависимости от этиологии заболевания?

Как и при всех показаниях к назначению Нейромидина, дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания.

Традиционно терапию нейропатий, независимо от этиологии, начинают с инъекций Нейромидина п/к или в/м по 5-15 мг 1-2 раза в сутки, курс – 10-15 дней (в тяжелых случаях – до 30 дней), далее лечение продолжают таблетированной формой препарата по 10-20 мг (0,5-1 табл.) 1-3 раза в день. Курс лечения составляет от 1 до 2 месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 месяца.

Однако существуют авторские методики применения Нейромидина при данной патологии. Например, результаты исследования В.А. Широкова [68] свидетельствуют о достоверно лучших результатах лечения фокальных нейропатий верхних конечностей (локтевая нейропатия, срединная нейропатия, радикулопатия шейного уровня) при введении раствора Нейромидина методом локальной инъекционной перинеуральной терапии в сочетании с последующей электростимуляцией по сравнению с традиционным – внутримышечным введением Нейромидина.

Авторская схема терапии: на фоне базисной терапии (пентоксифиллин, пиридоксин, лечебная физкультура, массаж) перинеурально вводится 1 мл 1,5% (15 мг/мл) раствора Нейромидин, с последующей через 30 минут (на пике действия препарата) процедурой электростимуляции заинтересованных нервов и мышц, 10-дневным курсом (с 2 выходными в неделю) [68].

3.1. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (ДПН)

Что такое диабетическая полинейропатия?

В 1988 г. на согласительной конференции в Сан-Антонио ведущие мировые эксперты по диабетическим нейропатиям дали следующее определение ДПН – «описательный термин, означающий доказуемую патологию периферической нервной системы, субклиническую или очевидную клинически, которая наблюдается при сахарном диабете в отсутствие других причин ее развития». Каждое положение этого определения имеет глубокий смысл. Слова «доказуемая патология периферической нервной системы» говорят о том, что имеются объективные методы, позволяющие во всех случаях доказать вовлечение периферических нервов в патологический процесс. Термин «субклиническая» означает, что при отсутствии жалоб больного и неврологических знаков нейропатии

при осмотре врачом поражение периферических нервов может быть выявлено при обследовании больного, например, электромиографии (ЭМГ). В связи с тем, что у 10% больных сахарным диабетом (СД) выявляется не диабетическая полинейропатия, а полинейропатия другой этиологии, в определение включено положение об «отсутствии других причин ее развития».

Какая форма диабетической нейропатии встречается наиболее часто?

У больных сахарным диабетом могут формироваться разнообразные формы диабетических нейропатий: быстрообратимая гипергликемическая нейропатия, крапильные нейропатии, торакоабдоминальная радикулопатия, мононейропатии нервов конечностей, диабетическая амиотрофия, острые болевые полинейропатии, автономные нейропатии. Все эти варианты диабетических нейропатий встречаются редко, обычно в 1% случаев. Самой распространенной формой диабетической нейропатии является дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН), которая имеет наибольшее медико-социальное и медико-экономическое значение [22]. Именно эта форма диабетической нейропатии, в основе которой лежит прогрессирующая гибель нервных волокон (рис. 5), встречается наиболее часто – более чем у 50 % больных сахарным диабетом.

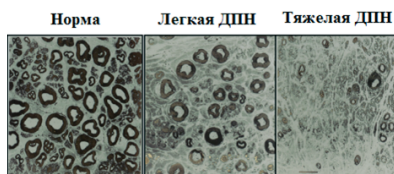


Рис. 5. Биопсия икроножного нерва человека.

Какие основные симптомы выявляются у больных ДПН?

Какой фенотип имеет ДПН?

Основными жалобами больных с ДПН являются онемение, жгучие и стреляющие боли, парестезии (покалывание иглами, ползание «мурашек») – позитивная нейропатическая симптоматика. Могут быть и дополнительные сенсорные феномены: ноющие, стягивающие боли, болезненное ощущение холода, зуд, болезненные мышечные судороги (кремпи). В неврологическом статусе выявляется неврологический дефицит – негативная нейропатическая симптоматика, в виде снижения чувствительности всех модальностей, в первую очередь поверхностной (болевой и температурной) и вибрационной чувствительности, реже – тактильной чувствительности и суставно-мышечного чувства. Снижаются или исчезают рефлексы на ногах, на поздних стадиях уменьшается сила дистальных мышц ног. Есть несколько закономерностей в развитии ДПН и распределении неврологического дефицита, которые определяют фенотип ДПН. Симптоматика всегда дистальная и симметричная, поражение ног всегда значительно более выражено, чем поражение рук, чувствительные нарушения всегда преобладают над двигательными, полинейропатия никогда не развивается остро, всегда постепенно.

Можно ли предупредить развитие ДПН хорошей компенсацией сахарного диабета?

При СД 1-го типа интенсивная терапия инсулином, с достижением практически нормогликемии, способна уменьшить риск развития ДПН, что доказано в многолетних исследованиях DCCT и DCCT-EDIC [1]. При СД 2-го типа интенсивная терапия инсулином с достижением целевых цифр гликемии в течение длительного времени не уменьшает риск развития ДПН [5]. На **рис. 6** представлены результаты известного исследования ADVANCE, в котором сравнили риск развития ДПН при интенсивной терапии инсулином и при традиционном лечении в 2-х больших группах (по 5,5 тысяч человек) пациентов со 2-м типом СД и не получили различия в появлении новых случаев ДПН или уменьшении ее прогрессирования [21]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что только компенсации гликемии недостаточно при курации больных СД с ДПН, необходимо лечение самой ДПН.

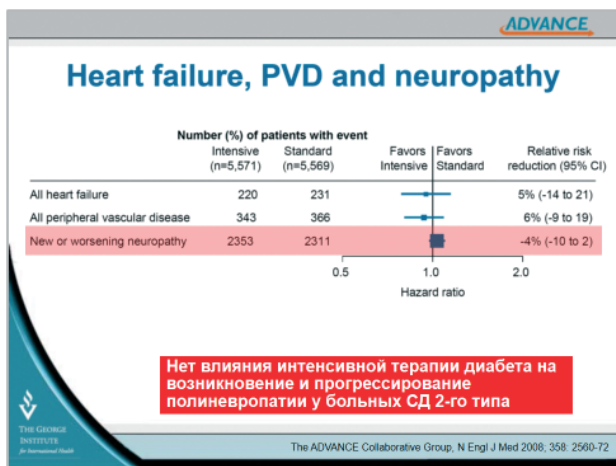


Рис. 6. Результаты исследования ADVANCE.

Как можно представить современный алгоритм лечения ДПН?

В алгоритм современного лечения ДПН включены препараты, оказывающие патогенетическое действие, и лекарственные средства для симптоматической терапии (**рис. 7**). К симптоматической терапии при ДПН относятся препараты, блокирующие боль (антидепрессанты, антиконвульсанты, местные анестетики), и препараты, улучшающие процессы регенерации и реиннервации (Нейромидин).



Рис. 7. Алгоритм лечения ДПН.

Что происходит с процессами реиннервации и регенерации при ДПН?

Наличие регенерации периферических нервов при ДПН было показано в эксперименте у крыс со стрептозотоциновым СД и при биопсии нервов человека. При изучении биоптатов периферических нервов больных СД наблюдали аксональную дегенерацию и регенерацию, а также демиелинизацию и ремиелинизацию с образованием «луковичных» утолщений и аксоглиальным разъединением как в двигательных, так и в чувствительных нервах [8]. Показано наличие регенеративного спраутинга в афферентных тонких волокнах, что послужило основанием для создания гипотезы о его роли в формировании болевого синдрома при диабетической полинейропатии [2]. ЭМГ тестирование показывает наличие укрупненных потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ), увеличение плотности мышечных волокон (рис. 8) и увеличение длительности джиттер-феномена в мышцах больных с диабетической полинейропатией, что свидетельствует о наличии перестройки двигательных единиц в результате регенеративной реиннервации [3].

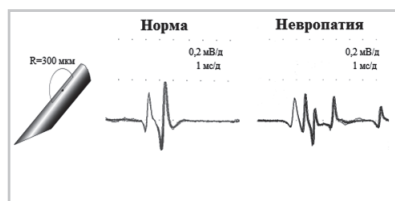


Рис. 8. Увеличение плотности мышечных волокон при ЭМГ одиночного волокна (Касаткина Л.Ф.).

Анализ ЭМГ показателей на фоне проведения патогенетического лечения показывает возможность регенерации как миелиновой оболочки, так и осевых цилиндров [25]. Вместе с тем, процессы регенерации нервных волокон при ДПН нарушены, что было показано в экспериментах с раздавливанием или перерезкой нервных волокон: эти процессы были задержаны во времени у ВВ/В крыс с СД по сравнению с контролем, что, возможно, связано с недостаточной экспрессией нейротрофических факторов и их рецепторов [20].

Какие препараты рекомендованы для активации реиннервации при ДПН?

Идея активировать процессы регенерации и реиннервации при ДПН существует достаточно давно. Попытка лечения ДПН, с целью активировать процессы регенерации, человеческим рекомбинантным фактором роста нерва успехом не увенчалась, частично из-за возникновения выраженного болевого синдрома, обусловленного повышенным синтезом субстанции P [23]. Более успешным оказалось применение Нейромидина (ипидакрин). В настоящее время Нейромидин широко применяется для лечения не только ДПН, но и для активации процессов реиннервации при мононейропатиях, множественных мононейропатиях, полинейропатиях различной этиологии.

В каких работах представлены данные об эффективности Нейромидина при лечении ДПН?

В работе И.А. Строкова с соавт. в рамках открытого сравнительного исследования изучено влияние Нейромидина на клинические проявления ДПН [64]. Обследовано 48 больных, 35 мужчин и 13 женщин, страдающих СД 1-го и 2-го типов, с диагнозом ДПН. Больные были разделены на 2 группы: 1) основная группа лечения включала 29 больных с ДПН; 2) группа контроля включала 19 больных с ДПН. Больные основной группы получали Нейромидин в таблетках по 20 мг 3 раза в день после приема пищи в течение 6 недель. Больные контрольной группы не получали патогенетической или симптоматической терапии.

В качестве критериев эффективности препарата использовали:

- 1) оценку негативной нейропатической симптоматики (снижение силы мышц ног, коленного и ахиллового рефлексов, чувствительности на стопах) с помощью шкалы нейропатических нарушений в ногах (Neuropathy Impairment Score Low Limbs – NIS-LL);
- 2) оценку позитивной нейропатической симптоматики (жалобы больных) и стимулозависимой боли с помощью модифицированной шкалы нейропатических симптомов (Neuropathy Total Symptom Score – NTSS-9);
- 3) оценку функционального состояния периферических нервов ног на основании результатов стимуляционной ЭМГ.

Разница в сумме баллов по шкале NTSS-9 до и после лечения составляла в основной группе $2,75 \pm 0,59$ баллов, а в группе контроля – $1,45 \pm 0,53$ баллов ($p < 0,05$) (рис. 9). В основной группе уменьшалась выраженность всех сен-

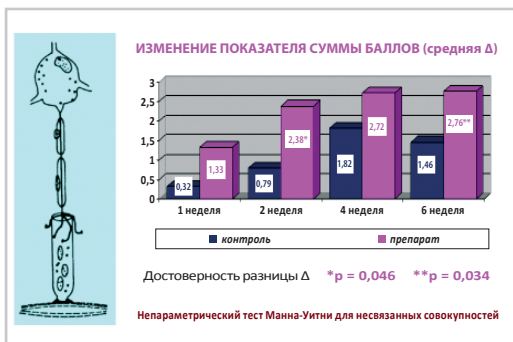


Рис. 9. Динамика баллов по шкале NTSS-9 в группе лечения и контрольной группе.

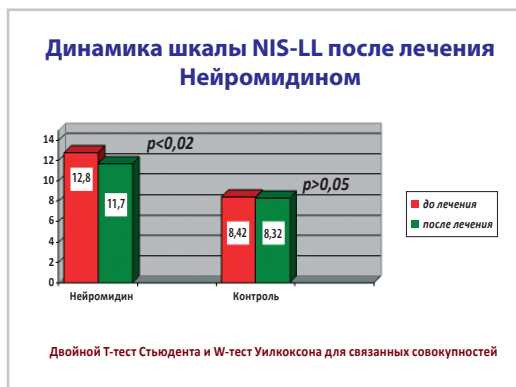


Рис. 10. Динамика баллов по шкале NIS-LL в группе лечения и контроля.

сорных симптомов, причем наиболее значительно – парестезий (3,66 балла против 1,39 в группе контроля), крампи (3,66 балла против 2,02 в группе контроля), стреляющей боли (3,29 балла против 2,48 в группе контроля). Разница в сумме баллов по шкале NIS-LL до и после лечения была в группе лечения $1,10 \pm 0,41$ баллов, а в группе контроля – $0,11 \pm 0,19$ баллов (рис. 10).

Действие Нейромидина на сенсорные симптомы связано, видимо, с его блокированием калиевых и частично натриевых каналов. Известно, что препараты, вызывающие блокирование или активацию ионных каналов аксолеммы и нейрональных мембран, широко используются для лечения болевых синдромов. Регресс болевых ощущений получен в исследованиях по изучению влияния Нейромидина на болевой синдром при нейропатиях и радикулярном поражении поясничной локализации [35, 60]. Нейромидин за счет удлинения периода реполяризации мембраны аксонов, видимо, способен блокировать эктопические очаги возбуждения и эфаптическую передачу возбуждения, которые являются причиной формирования боли, парестезий и крампи. В определенной степени это подтверждается антиаритмическим эффектом Нейромидина.

Уменьшение неврологического дефицита при оценке с помощью шкалы NIS-LL показывает, что лечение Нейромидином приводит к улучшению функций периферических нервов, и динамика по шкале NTSS-9 отражает это улучшение. Подтверждает этот факт и увеличение амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцового нерва на фоне терапии Нейромидином.

Какова длительность курса лечения Нейромидином ДПН и дозы препарата?

Лечение ДПН Нейромидином обычно начинают с инъекций 1,5% раствора по 1,0 мл в сутки в течение 5-10 дней, а затем продолжают терапию, принимая внутрь по 20 мг Нейромидина 3 раза в день в виде таблеток, независимо от приема пищи. Вместе с тем можно сразу начинать лечение с приема 60 мг Нейромидина в день в виде таблеток. Длительность лечения должна быть не менее 3 месяцев, но при необходимости курс терапии может быть продолжен до 6 месяцев и даже одного года.

3.2. НЕВРИТ ЛИЦЕВОГО НЕРВА (ПАРАЛИЧ БЕЛЛА)

Какие существуют подходы в терапии нейропатии лицевого нерва с применением Нейромидина?

Обычно Нейромидин назначают п/к или в/м по 5–15 мг 1-2 раза в сутки, курсом 10-15 дней (в тяжелых случаях – до 30 дней); далее лечение продолжают таблетированной формой препарата по 10-20 мг 1-3 раза в день. Курс лечения составляет от 1 до 2 месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 месяца.

А.Н. Бойко и Т.Т. Батышева с соавт. при нейропатии лицевого нерва рекомендуют назначать Нейромидин перорально по 20 мг 2 раза в день в течение месяца в составе комплексной терапии (антиоксиданты, витамины группы В, массаж, лечебная гимнастика, рефлексотерапия). Нейромидин в комплексной терапии НЛН повышает эффективность лечения в 2,5 раза, что позволяет сократить длительность восстановительного периода в среднем на $8,5 \pm 3,5$ дня [29].

На каком этапе лечения неврита лицевого нерва целесообразно назначать Нейромидин?

Назначение Нейромидина при неврите лицевого нерва направлено на профилактику вторичной (отсроченной) компрессионно-ишемической миелино- и аксонопатии за счет поддержания функциональной активности нервных волокон, не пострадавших первично – во время дебюта заболевания (острый отек стромы нерва с последующим ущемлением в узком костном канале). В связи с этим Нейромидин можно назначать с 3-5 дня от начала заболевания в составе комплексной терапии (НПВС, глюкокортикоиды, витамины группы В, физиотерапия), причем оптимальная стартовая доза составляет 20-40 мг в сутки внутрь или 5 мг в/м с последующим увеличением дозировки через 7 дней до 60-80 мг в сутки внутрь или 15 мг в/м до восстановления функции нерва.

3.3. КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Как и с какими результатами применялся Нейромидин при компрессионно-ишемической нейропатии лицевого нерва?

В исследовании Г.Н. Бельской с соавт. выявлена эффективность и хорошая переносимость Нейромидина у пациентов с данной патологией [28]. Нейромидин назначали наряду с базовой терапией (витамины группы В, вазоактивные препараты, антиоксиданты, лечебная физкультура). Применяли три способа введения Нейромидина: **1-я группа** – пероральный, в суточной дозе 60 мг; **2-я группа** – внутримышечный, в виде инъекций по 1,0 мл 1,5% раствора дважды в сутки; **3-я группа** – Нейромидин назначался по оригинальной (авторской) методике, состоявшей в ежедневных однократных локальных инъекциях по 1,0 мл 0,5%

раствора в поверхностный мышечный слой над диагностированным участком поражения нерва. Длительность наблюдения за пациентами составила 2 недели.

В результате проведенного исследования выявлена эффективность и хорошая переносимость всех способов введения Нейромидина у пациентов с поражением лучевого нерва компрессионно-ишемического характера, по сравнению с группой сравнения, получавшей только базисную терапию.

При сравнении эффективности вариантов введения Нейромидина были зафиксированы достоверные различия между 1-й и 3-й группами, 2-й и 3-й группами по клиническим и инструментальным критериям, позволяющие отметить достоверное преимущество авторского метода введения препарата.

По мнению авторов, пациенты по-разному относятся к способам медикаментозной интервенции, поэтому наличие разнообразных лекарственных форм и способов применения Нейромидина позволяет практическому врачу на всех этапах оказания помощи выбрать ту форму введения препарата, которая способствует повышению комплайенса в системе «врач–пациент».

3.4. РАДИКУЛОПАТИИ (ДОРСОПАТИИ)

Применяется ли Нейромидин в терапии пояснично-крестцовых радикулопатий?

Среди всех болевых синдромов в неврологии дорсопатии являются одними из наиболее актуальных по причине своей распространенности и, подчас, резистентности к проводимой терапии. Известные в настоящее время доказательные исследования свидетельствуют, во-первых, об определенной резистентности к стандартной терапии пациентов с синдромом неудачной операции на позвоночнике, во-вторых, о значительной эффективности комплексного лечения пациентов с применением Нейромидина и эпидуральных блокад с глюкокортикоидами. Так, применение Нейромидина сначала внутримышечно по 15 мг ежедневно в течение 7 дней, а далее перорально по 20 мг 3 раза в день в течение двух недель в комплексной терапии показывает значимое увеличение скорости проведения импульса по сенсорным (в среднем в 1,6 раза) и моторным (в среднем в 1,3 раза) волокнам, амплитуда произвольного сокращения мышц также увеличивается – в среднем в 1,5 раза. Все это свидетельствует о существенном улучшении нервной проводимости по пораженным корешкам и нисходящим нервам при включении в комплекс консервативного лечения препарата Нейромидин. Применение Нейромидина в комплексной терапии дорсопатий позволяет эффективно влиять на развитие денервационного синдрома и уменьшать степень выраженности болевого синдрома.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют надежные и простые способы прогнозирования исходов консервативной терапии пациентов с дорсопатиями, которые позволили бы еще до начала терапии выявить пациентов, нуждаю-

щихся в применении «интенсивных» схем лечения, в том числе с применением блокад.

Новым методом с прогностической значимостью является оценка времени корешковой задержки с обязательным выполнением нейромидиновой пробы, которая позволяет четко стратифицировать подходы к лечению больных данной категории еще на этапе планирования терапии. Для проведения пробы используют модифицированную методику оценки корешковой задержки (МОКЗ), которая заключается в следующем: вначале снимаются фоновые показатели корешковой задержки по стандартной методике, затем внутримышечно вводится 15 мг Нейромидина и через 30 минут проводится контрольная регистрация корешковой задержки. Уменьшение времени корешковой задержки после проведения нейромидиновой пробы (положительная проба) по сравнению с исходным показателем является благоприятным прогностическим признаком.

3.5. ИНФЕКЦИОННЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Возможно ли применение Нейромидина для лечения нейроинфекций, например, опоясывающего герпеса?

В последние годы в неврологической практике Нейромидин применяют при лечении постгерпетической невралгии. Назначают его внутримышечно (раствор) или внутрь (таблетки) 1-2 раза в сутки (утром и днем). Начальная доза препарата составляет от 5 мг (раствор) до 20 мг (таблетки) в сутки, затем ее постепенно повышают с учетом переносимости (до 15-30 мг внутримышечно в течение 14 дней, затем 20-80 мг внутрь) и продолжают лечение в этой дозе в течение 30-60 дней. Повторный курс лечения Нейромидином проводится через 3 месяца после первого, если остаются проявления нейропатии, а первый курс был эффективным [65].

Как назначается Нейромидин при лечении герпетического миелита, полирадикулоневрита?

Нейромидин назначается в составе комплексного патогенетического лечения, в фазе стабилизации, внутримышечно по 5-15 мг 1-2 раза в сутки или внутрь по 10-20 мг 1-2 раза в сутки, курс лечения 1-2 месяца [65].

3.6. МИАСТЕНИЯ И МИАСТЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Что лежит в основе патогенеза миастении?

В основе патогенеза миастении лежит явление аутоагрессии, проявляющееся высокой концентрацией поликлональных антител, направленных против ацетилхолиновых рецепторов нервно-мышечного соединения, приводящее к их

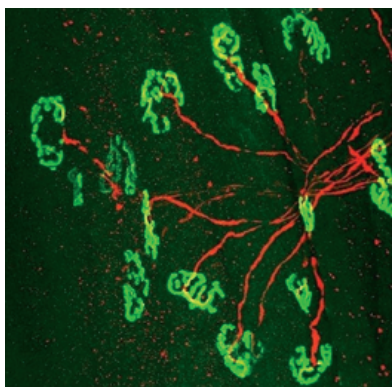


Рис. 11. Нервно-мышечный комплекс. Хорошо визуализируются аксоны двигательного нейрона (красные) и рецепторы к ацетилхолину на постсинаптической мембране (зеленые).

комплемент-опосредованному разрушению и блокированию. Уменьшение плотности рецепторов на постсинаптической мембране уменьшает вероятность их взаимодействия с освобождающимся из терминали аксона ацетилхолином. Таким образом, снижается «фактор надежности» нервно-мышечной передачи, что клинически проявляется мышечной слабостью и патологической утомляемостью. В нормальном нервно-мышечном комплексе количество высвобождающегося на нервный импульс медиатора (ацетилхолина) значительно превышает порог, необходимый для генерации потенциала конечной пластинки и возникновения потенциала действия мышечного волокна (рис. 11). Количество ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране также существенно больше, чем необходимо для эффективного возбуждения мышечного волокна ацетилхолином.

Данный феномен запаса прочности функционирования нормального нервно-мышечного синапса называют «фактором надежности». При миастении развивается не только уменьшение плотности рецепторов на постсинаптической мембране, но и нарушение архитектоники синапса: разрушение складок постсинаптической мембраны, изменение формы синаптической щели и др., что приводит к снижению фактора надежности.

Мышечный ацетилхолиновый рецептор – основная мишень агрессии аутоантител при миастении. Рецептор состоит из 5 гликозилированных субъединиц – $[(\alpha)_2 \beta \gamma \delta]$. В зависимости от стадии развития в онтогенезе выделяют 2 варианта мышечного ацетилхолинового рецептора: эмбриональный, содержащий γ -субъединицу, и взрослый, в котором γ -субъединица заменена на ϵ -субъединицу. При генерализованной форме миастении основные регионы для связывания аутоантител расположены на экстрацеллюлярном участке 67-76 α -субъединицы (главный иммуногенный регион – MIR), а при миастении с тимомой – на цитоплазматическом участке 371-378 той же субъединицы. Антитела к MIR выявляют у 80-90% больных. При глазной форме миастении антитела направлены не к α_1 -, а к γ -субъединице, локализованной у взрослых людей только в экстраокулярных мышцах [16].

Мышечно-специфическая тирозинкиназа – мембранная белковая молекула, принимающая участие вместе с агрином и рапсином в формировании кластеров ацетилхолинового рецептора на постсинаптической мембране. Агрин синтезируется мотонейронами и, транспортируясь вниз по моторному аксону, по-

падает в синаптическую щель, где взаимодействует с MuSK-постсинаптическим мембранным компонентом, который фосфорилирует связанные с рапсином субъединицы ацетилхолинового рецептора. Агрин, мышечно-специфическая тирозинкиназа и рапсин сконцентрированы в нервно-мышечном синапсе. При аутоиммунном повреждении вышеуказанных соединений нарушается синаптическая нейропластичность, необходимая для поддержания целостности нервно-мышечных контактов. Причем у 70% больных серонегативной миастенией присутствуют антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе [16].

На основании, каких критериев ставится диагноз миастении?

Какие пробы применяются для диагностики миастении?

Существуют четыре критерия диагностики миастении:

- 1) **клинический**, связанный с особенностями распределения двигательных расстройств, включающих вовлечение глазодвигательной, мимической, бульбарной, дыхательной и туловищной мускулатуры;
- 2) **фармакологический**, проявляющийся различной степенью компенсации двигательных нарушений после введения адекватной дозы антихолинэстеразных препаратов;
- 3) **электрофизиологический**, позволяющий выявить нарушения нервно-мышечной передачи в клинически наиболее пораженных мышцах и степень их обратимости после введения адекватной дозы антихолинэстеразных препаратов;
- 4) **иммунологический**, выявляющий увеличение концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови больных с миастенией.

В диагностике миастении применяются:

- международная шкала количественной оценки двигательных расстройств у больных миастенией (QMGs);
- проба с введением антихолинэстеразных препаратов (прозерина проба);
- электромиографическое тестирование нервно-мышечной передачи;
- исследование концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам.

Какие схемы консервативного лечения миастении применяются в настоящее время?

В лечении миастении существует определенная принятая этапность.

На **первом этапе** используется компенсирующая терапия, которая предполагает назначение следующих препаратов:

- **антихолинэстеразные средства**: пиридостигмина бромид перорально в максимальной суточной дозе 240-360 мг (30-120 мг на прием); концентрацию ацетилхолина увеличивает Нейромидин в дозе 120-160 мг/сут перорально, 45 мг/сут парентерально;
- **препараты калия**, например, хлорид калия в порошке по 1,0 г 3 раза в день;

- **калийсберегающие диуретики**, в частности, спиронолактон перорально в дозе 0,025-0,05 г 3-4 раза в день.

При прогрессировании заболевания и необходимости повышения дозы антихолинэстеразных средств, особенно перед подготовкой к операции (тимэктомии) назначается лечение глюкокортикоидами (**второй этап терапии**). Эффективность глюкокортикоидов при лечении миастении достигает 80%; их считают препаратами выбора у больных с витальными нарушениями, а также при дебюте заболевания с бульбарных нарушений и при глазной форме миастении.

В настоящее время наиболее оптимальной считают схему приема глюкокортикоидов через день один раз утром в дозе 1 мг/кг/сут, но не менее 50 мг. В первые несколько дней некоторые пациенты могут отмечать эпизоды ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости, что связано с прямым действием глюкокортикоидов на процессы освобождения синаптического медиатора и десенситизацией рецепторов. Это обстоятельство обуславливает необходимость временного уменьшения дозы антихолинэстеразного препарата. По мере улучшения состояния больных дозу преднизолона постепенно уменьшают до поддерживающей для избегания побочных эффектов (повышение массы тела, гирсутизм, катаракта, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, остеопороз и др.).

При недостаточной эффективности глюкокортикоидов или развитии выраженных побочных эффектов целесообразен переход на **третий этап** – назначение цитостатических препаратов:

- **азатиоприн** (имуран) можно использовать в качестве монотерапии (перорально ежедневно по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы до 150-200 мг/сут) или в сочетании с глюкокортикоидами, если они не оказывают достаточного эффекта или если из-за побочных эффектов необходимо снижение их дозы;
- **микофенолата мофетил** в качестве монотерапии препарат недостаточно эффективен, его назначают в комплексе с глюкокортикоидами перорально ежедневно по 2 г/сут с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения;
- **циклоспорин** назначают перорально в дозе 3 мг/кг, при отсутствии токсических реакций дозу можно увеличить до 5 мг/кг 2 раза в день;
- **циклофосфамид** используют внутримышечно ежедневно в дозе 200 мг или через день в дозе 400 мг при отсутствии эффекта от других иммунодепрессантов как в виде монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном.

Четвертый этап: микофенолат мофетил, человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения, ритуксимаб.

В лечении миастении наиболее эффективным является использование глюкокортикоидных препаратов, а также их сочетания с циклоспорином и человеческим иммуноглобулином.

Почему назначение антихолинэстеразных препаратов считается обязательным при ведении больных с миастенией?

Миастения – аутоиммунное заболевание, обусловленное образованием аутоантител к различным антигенным мишеням нейромоторного аппарата (мышечный ацетилхолиновый рецептор (АХР), мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK), рианодиновый рецептор (RyR), титин-протеин (коннектин) и др.). Поражение описанных выше и некоторых других антигенных мишеней приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, проявляющейся мышечной слабостью и патологической утомляемостью (рис. 12). В связи с этим только введение антихолинэстеразных средств позволит компенсировать дефектность нервно-мышечной передачи.

Как давно применяются антихолинэстеразные препараты для лечения миастении?

Впервые в 1934 г. физостигмин был успешно применен для лечения миастении, а с 1954 г. используется калимин. С тех пор антихолинэстеразные средства являются препаратами первой линии для лечения данного заболевания (особенно при среднетяжелых формах) поскольку улучшают нервно-мышечную передачу за счет увеличения концентрации ацетилхолина в синапсах и не взаимодействуют с аутоиммунными процессами. Более того, антихолинэстеразные препараты используются также в качестве дополнительной терапии при тяжелых формах миастении наряду с иммуномодулирующей терапией (кортикостероиды, иммуносупрессанты, плазмаферез, иммуноглобулины, тимэктомия).

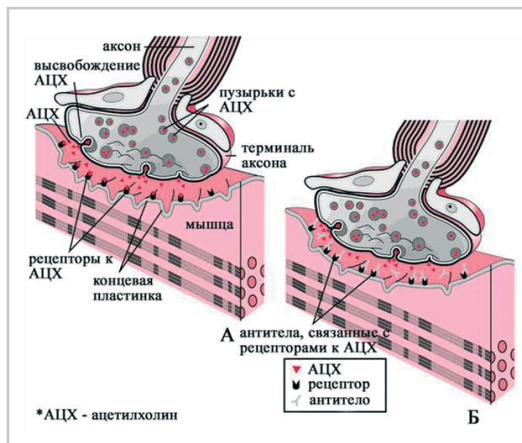


Рис. 12. Схематическое изображение работы нервно-мышечного синапса в норме (А) и при миастении (Б).

Чем определяется выбор антихолинэстеразного препарата для лечения миастении?

Фармакокинетикой препаратов. Например, Нейромидин после приема внутрь, в/м и п/к введения быстро всасывается; максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь и через 25-30 мин. после в/м или п/к введения; быстро поступает в ткани (в том числе в ЦНС) – период полураспределения составляет 40 мин. А калимин начинает действовать

через 30 мин., пик действия наступает через 2 часа и продолжается от 3-х до 4-х часов (но не проникает через ГЭБ), что может спровоцировать развитие холинергического криза особенно у лиц пожилого возраста. Поэтому с точки зрения компенсации нервно-мышечной недостаточности и повышения фактора синаптической надежности калимин предпочтительнее других антихолинэстеразных средств, но с точки зрения необходимости конструирования лечебных схем патогенетической терапии целесообразно применение препаратов с мультимодальным эффектом (таких, как Нейромидин) для восстановления нервно-мышечной передачи и нейрогуморальной коррекции иммунных нарушений.

Как влияет Нейромидин на нервно-мышечную передачу у больных с миастенией?

Прием Нейромидина, а в еще большей степени, его парентеральное введение (15-30 мг) приводит к несомненному улучшению нервно-мышечной передачи с увеличением параметров М-ответа и уменьшением величины декремента при низкочастотной стимуляции, вполне сопоставимые по времени и степени выраженности с введением антихолинэстеразных препаратов.

Как сочетается Нейромидин с традиционно применяемыми антихолинэстеразными препаратами?

Применение Нейромидина в лечении миастении определяется в первую очередь механизмами действия препарата в области нервно-мышечного соединения. Поскольку Нейромидин улучшает процесс освобождения ацетилхолина из терминали аксона, применение его наиболее обосновано у больных с миастеническим синдромом Ламберта-Итона и тех пациентов с миастенией, у которых имеются клинические или электрофизиологические черты миастенического синдрома. Нейромидин может быть весьма эффективен у этой группы пациентов, определяемых по международной клинической классификации (MGFA) как Миастения (2а, 3а, 4а), т.е. больных с преимущественным вовлечением туловищной мускулатуры. Нейромидин может быть назначен в сочетании с пиридостигмином (местинон, калимин), в этом случае суточная доза Нейромидина составляет от 40 до 80 мг.

Возможно ли длительное применение Нейромидина у пациентов с миастенией?

Прием Нейромидина не приводит к привыканию и, в принципе, длительность приема препарата ничем не лимитирована.

3.7. СЕНСОНЕВРАЛЬНАЯ ТУГОУХОСТЬ

Как назначается Нейромидин при сенсоневральной тугоухости?

Нейромидин с успехом применяется в лечении сенсоневральной тугоухости (СНТ) различной этиологии для улучшения проводимости нервных импульсов от рецептора до коры полушарий мозга, усиления холинергической медиации. В отличие от других АХЭП, временно инактивирующих фермент ацетилхолинэстеразу в синапсах, Нейромидин дополнительно вызывает блокаду калиевой проницаемости мембраны. Это приводит к продлению реполяризационной фазы потенциала действия и повышению активности пресинаптической мембраны, последующему увеличению входа ионов кальция в пресинаптическую терминаль и, как следствие, усилению выброса медиатора в синаптическую щель во всех синапсах.

Так О.В. Тамбовцевой и соавт. проводилась оценка эффективности применения Нейромидина в комплексной терапии СНТ различной этиологии, в том числе острой СНТ, у 130 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет. Нейромидин назначали внутримышечно по 1 мл 1,5% раствора для инъекций (15 мг/сут) в течение 10 дней и далее в таблетках по 20 мг 3 раза в день в течение месяца. Оценка эффективности до и после лечения проводили с помощью клинико-аудиометрического исследования и реоэнцефалографии.

У большей части пациентов отмечено улучшение слуха и разборчивости речи, а при острой СНТ в ряде случаев – полное восстановление слуха. Эффективность терапии напрямую зависела от сроков начала лечения. Улучшение и полное восстановление отмечали у пациентов, обратившихся в срок до 10 дней с момента потери слуха. Нейромидин обладает высокой клинической эффективностью, хорошей переносимостью, не оказывает серьезных побочных эффектов даже при длительном применении, что позволяет повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов [О.В. Тамбовцева и соавт., Вестник оториноларингологии, 5, 2014].

4. ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОМИДИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ТРАВМАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

При каких заболеваниях ЦНС применяется Нейромидин?

- Поражения ЦНС различного генеза (травматического, сосудистого, воспалительного, опухолевого и иного генеза), сопровождающиеся когнитивными и/или двигательными нарушениями:
 - когнитивные расстройства различной степени тяжести,
 - деменции (альцгеймеровского типа, сосудистая, смешанная и сенильная),

- нарушение мозгового кровообращения,
- энцефалопатии (травматического, сосудистого и иного генеза),
- затяжные коматозные и бессознательные состояния, аспонтанность, отсутствие контроля за физиологическими отправлениями.

- Бульбарные параличи и парезы.

При лечении заболеваний ЦНС Нейромидин влияет на восстановление как когнитивных, так и двигательных функций, утраченных в процессе заболевания.

Какова роль холинергических механизмов в обеспечении когнитивной способности человека?

Оценка значимости холинергических механизмов для когнитивной способности человека связана с анализом архитектоники проекционных путей, рецепторов и синапсов, в которых медиатором является ацетилхолин. Ареал церебральных холинергических ассоциаций весьма широк, но на первое место среди них следует поставить кору больших полушарий и восходящие к ней «проекции холинергических путей». Причем холинергические нейроны вырабатывают холинацетилтрансферазу, которая транспортируется в проекционные зоны, где она служит катализатором синтеза ацетилхолина [24].

Различают восемь групп холинергических клеток, от которых начинаются проводящие пути в структуры ЦНС. Медиальное ядро перегородки и вертикальное ядро диагонального пучка – основные скопления холинергических клеток, формирующие волокна к гиппокампу, поясной извилине, обонятельной

луковице и гипоталамусу. От горизонтального края ядра диагонального пучка нервные пучки направляются к обонятельной луковице, а базальное ядро Мейнерта практически полностью обеспечивает иннервацию коры головного мозга и миндалевидных ядер. Ядро ножки моста и латеральное дорсальное ядро покрывки проецируются в таламус; волокна медиальной уздечки направляются к интерпедункулярному ядру, а волокна от парабигеминального ядра – к верхним бугоркам четверохолмия [24] (рис. 13).

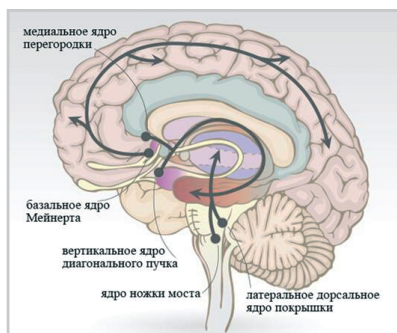


Рис. 13. Холинергические центры головного мозга.

Вся холинергическая иннервация коры головного мозга и таламуса человека исходит из этих холинергических нейронов. Холинергические волокна направляются во все слои коры головного мозга, но самая высокая плотность холинергических волокон обнаружена в первом и втором слоях коры, а также в верхней части третьего слоя. При этом мускариновые рецепторы обеспечивают растормаживание пирамидного слоя

коры и усиливают обмен информации между слоями коры. Пик концентрации мускариновых M1-рецепторов (самого распространенного в коре подтипа) обнаруживается в зубчатой извилине, гиппокампе, переднем обонятельном ядре, коре мозга и обонятельном бугорке, а умеренная концентрация – в обонятельных луковицах и миндалевидных ядрах [14]. M2-рецепторы обнаруживаются в зонах мозга, содержащих наибольшее количество холинергических нейронов, а именно в интерпедункулярном ядре и базальных отделах переднего мозга; они регулируют высвобождение ацетилхолина из холинергического нервного окончания [14]. Мускариновые M3-рецепторы, в основном, сконцентрированы в диэнцефальной области и в стволе мозга. M4-рецепторы обнаружены, главным образом, в полосатом теле и обонятельном бугорке [24].

Никотиновые рецепторы, наоборот, обеспечивают торможение нейронов коры. Самое большое количество никотиновых рецепторов обнаружено в таламусе, сером веществе в области сильвиевого водопровода, а также в черной субстанции; умеренная концентрация никотиновых рецепторов – в коре головного мозга и в полосатом теле, а относительно низкие концентрации – в гиппокампе и миндалевидном ядре [15].

Кроме указанных выше центральных механизмов реализации эффектов ацетилхолина в регуляции когнитивной деятельности, существуют и периферические. Поскольку психическая активность и память, как ее составная часть, зависят от уровня «суммарной афферентации», очевидно участие холинергических механизмов в обеспечении сенсорной импульсации, так как они принимают непосредственное участие в работе ведущих анализаторов (например, ганглиозные нейроны сетчатки глаза холинергичны по своей природе).

Холинергическая система имеет также непосредственное отношение к выработке ряда гормонов, обладающих психотропными свойствами и влияющих на познавательные процессы (эстрогены, вазопрессин, тироксин и др.). В свою очередь гормональные соединения контролируют работу центральных холинергических синапсов [4].

В зубчатой извилине гиппокампа ацетилхолин, вследствие деполяризации мембран пирамидных нейронов, отчетливо повышает чувствительность канальных NMDA-рецепторов, вследствие чего заметно увеличивается внутриклеточное содержание ионов кальция, а глутамат приводит к выделению ацетилхолина в срезах полосатого тела через запуск популяции NMDA-рецепторов на холинергических внутривентрикулярных клетках. По данным позитронной эмиссионной томографии, холин- и глутаматергическая системы синергично взаимодействуют при регуляции мозгового кровотока [17].

Целый ряд нейротрофинов (FGF, BDNF и др.) повышает содержание ацетилхолина и активность холинацетилтрансферазы в структурах переднего мозга. С другой стороны, через некоторые субъединицы N-холинорецепторов осуществляется регуляция генов, контролирующих выработку отдельных нейротрофи-

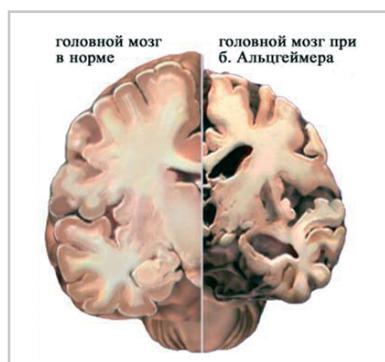
ческих факторов (FGF). Свой вклад в потенцирование клеточных эффектов ацетилхолина, например, в гиппокампе вносят и гормональные соединения [17].

Каковы основные причины деменции?

Основными причинами деменции являются болезнь Альцгеймера (БА), фронтотемпоральная деменция и сосудистые поражения головного мозга (сосудистая деменция), смешанная деменция (сочетание альцгеймеровских и сосудистых нарушений), значительно реже – дисметаболические расстройства, алкоголизм, опухоли головного мозга, черепно-мозговая травма, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Паркинсона, инфекционные заболевания центральной нервной системы и др. [33].

4.1. БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА.

Почему болезнь Альцгеймера рассматривается как одна из наиболее частых причин деменции?



БА, относящаяся к первично-дегенеративным деменциям, характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций, в первую очередь, памяти, и развитием поведенческих расстройств. Это заболевание является наиболее частой причиной деменций в пожилом и старческом возрасте – оно диагностируется у 50-60% больных с деменцией. Среди лиц старше 65 лет БА встречается в 10-15% случаев, старше 80 лет – почти у 20% [33] (рис. 14).

Рис. 14. Головной мозг человека в норме и при болезни Альцгеймера.

Дисфункция какой нейромедиаторной системы является ведущей в патогенезе болезни Альцгеймера?

Несмотря на то, что при БА имеется повреждение нескольких нейромедиаторных систем, ведущую роль в патогенезе этого заболевания имеет ацетилхолинергический дефект в корковом веществе полушарий головного мозга и в гиппокампе. Именно с нарастанием этого дефекта связано прогрессирующее развитие столь характерных для клинической картины БА нарушений памяти и других когнитивных функций. Степень ацетилхолинергического дефицита в корковых отделах тесно связана с уменьшением количества нейронов в базальных отделах головного мозга, особенно в области базального ядра Мейнерта, где располагаются продуцирующие ацетилхолин нейроны [33].

Хорошо известно, что различные нейромедиаторные системы мозга широко взаимодействуют между собой, в том числе и при организации когнитивных процессов. Важно, что особенно тесные морфофункциональные связи церебральные холинергические нейроны устанавливают с теми системами, которые несут и самостоятельную ответственность за познавательную деятельность (моноамины, ГАМК, пептидные соединения и др.). При этом возможна кооперация ацетилхолина с нейромедиаторами и нейромодуляторами в одних и тех же аксональных терминалях, их рецепторное взаимодействие на пре- и постсинаптическом уровне, последовательное включение разных трансммиттеров в нейронные сети проекционных путей. Такие отношения могут быть как синергичными, так и антагонистичными.

Оба типа функциональных отношений имеют место, например, между холин- и дофаминергическими нейронами. В стриатуме они являются тормозными, когда нигростриатные терминали ограничивают активность внутристриатных холинергических интернейронов, запуск же мускариновых рецепторов в области вентральной покрышки среднего мозга обуславливает гиперполяризацию мембран нигральных клеточных элементов [7]. Такой же антагонизм между холин- и адренергическими клетками показан на различных поведенческих моделях [34].

В то же время генерализованная активация холинергических синапсов при системном введении антихолинэстеразных средств повышает церебральный уровень основных метаболитов моноаминов (гомованилиновой и диоксифенилуксусной кислот, 5-оксидолуксусной кислоты), модулирует серотонинергическую передачу. В свою очередь, катехоламины через рецепторы на пресинаптических холинергических терминалях оказывают влияние на выброс ацетилхолина [9].

Таким образом, участие холинергических ассоциаций в когнитивных процессах осуществляется при тесном сотрудничестве с другими нейромедиаторными системами головного мозга.

Как влияет ацетилхолин на память, познание и внимание?

Несмотря на сбалансированность и интегративность всех компонентов холинергической конфигурации, ключевую роль в обеспечении памяти и познания играет гиппокамп, в котором выявлены содержащие ацетилхолинэстеразу афферентные терминали и разного типа специфические рецепторы (M- и N-холинорецепторы) при низкой плотности собственно холинергических нейронов. Причем «гиппокампальный» ацетилхолин принадлежит в основном афферентам септального происхождения; из числа же собственных нейронов посредством данного медиатора функционируют лишь клетки нейроглии. В связи с этим активирующая холинергическая иннервация чрезвычайно важна для реализации функциональной активности гиппокампа, особенно в отношении мнестических процессов, поскольку при применении холиноблокаторов воз-

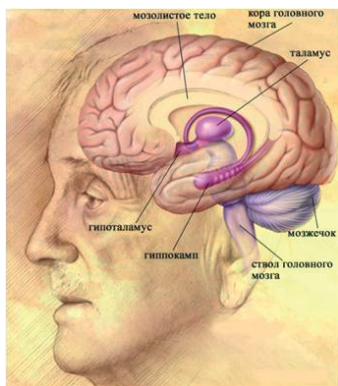


Рис. 15. Гиппокамп.

никает амнезия, напоминающая таковую при последствиях гиппокампэктомии (рис. 15).

Холинергические нейроны участвуют также во внутристриатных интеграционных процессах и реализации психомоторных функций ядра. Хотя содержащие ацетилхолин стриатные интернейроны немногочисленны (у крыс на их долю приходится лишь 5% клеток), они обладают богато разветвленной сетью дендритов и аксонов, что позволяет им формировать синаптические контакты на большом удалении от зон скопления. Эфферентные холинергические нейроны полосатого тела осуществляют фильтрацию сенсорной афферентации к коре, играя исключительную роль в процессах внимания.

Какое место в настоящее время занимают центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы в терапии болезни Альцгеймера?

В настоящее время центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы рассматриваются как препараты с наиболее доказательной базой в плане коррекции когнитивных нарушений при БА, поэтому они являются главным компонентом комплексной терапии пациентов указанного профиля, являясь «ядром антихолинэстеразной стратегии».

Основанием для применения этой группы препаратов при БА является тот факт, что после высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей аксонов значительная его часть утилизируется ацетилхолинэстеразой (причем установлено, что ее активность с возрастом увеличивается), приводя, таким образом, к весьма кратковременному действию ацетилхолина на рецепторы постсинаптической мембраны. Однако при использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы даже небольшое количество ацетилхолина может эффективно действовать на рецепторы постсинаптической мембраны и на близко расположенные клеточные элементы.

Каковы критерии эффективности центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы при болезни Альцгеймера?

Эффективность данных препаратов при БА связана со снижением возрастного или патогенно обусловленного «антихолинергического профиля», с восстановлением нейродинамических процессов в ЦНС и торможением амилоидогенеза [33, 41].

Критериями эффективности можно считать:

- улучшение памяти и других когнитивных функций (внимание и др.);

- уменьшение выраженности нейропсихиатрических симптомов (галлюцинации, бред);
- увеличение продолжительности времени относительной функциональной самостоятельности пациентов;
- улучшение качества жизни больных;
- уменьшение нагрузки на лиц, осуществляющих уход за больными.

В чем заключается преимущество Нейромидина по сравнению с большинством других ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении болезни Альцгеймера?

Нейромидин представляет собой неселективный ингибитор не только ацетилхолинэстеразы, но и бутирилхолинэстеразы – ферментов, ответственных за разрушение ацетилхолина в холинергическом синапсе. По мере прогрессирования БА активность ацетилхолинэстеразы в определенных участках головного мозга снижается, а активность бутирилхолинэстеразы – повышается. Учитывая этот факт, представляется более предпочтительным, особенно на поздних стадиях заболевания, назначение препаратов, способных ингибировать и ацетилхолинэстеразу, и бутирилхолинэстеразу, – ингибирование только ацетилхолинэстеразы может быть недостаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Кроме того, Нейромидин имеет большую терапевтическую широту (диапазон доз от клинически эффективной до минимально токсичной, вызывающей побочные явления). Подобная отличительная особенность действия Нейромидина весьма существенна в клиническом плане, поскольку основной контингент пациентов с БА – это лица пожилого и старческого возраста, у которых ятрогенные аспекты лечения, назначаемого по различным показаниям, актуальны как ни в какой другой возрастной группе.

Какие положительные эффекты наблюдаются у пациентов с болезнью Альцгеймера при лечении Нейромидином?

- Облегчение воспроизведения «старых» знаний – нивелирование селективной ретроградной амнезии.
- Облегчение запоминания текущих событий.
- Облегчение абстрагирования и мышления.
- Возрастание объема слухоречевой и зрительной памяти.

Как проявляется психостимулирующее действие Нейромидина?

- Уменьшение аспонтанности (увеличение вектора побуждения к двигательной, речевой, психической и др. видам деятельности) вследствие активации глубоких отделов лобных долей головного мозга.
- Уменьшение апатии.
- Уменьшение психомоторной заторможенности.

- Повышение уровня бодрствования.
- Удлинение периодов активного состояния больных.

В каких дозах и как длительно следует назначать Нейромидин при болезни Альцгеймера?

Обычно Нейромидин назначается в дозе от 40 до 80-100 мг/сут (средняя доза – 60 мг/сут); при этом оптимальная продолжительность терапии может составлять 6-12 месяцев и более – она не определена для центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы. При БА целесообразно применять более высокие дозы Нейромидина. Согласно данным, выраженное и умеренное улучшение когнитивных функций у больных отмечено почти в 2 раза чаще при высоких (80 мг/сут), чем при низких (20 мг/сут) дозах Нейромидина [С.И. Гаврилова, Клиническая фармакология и терапия, 11(4), 2002].

Оценивая положительный эффект лечения при БА, необходимо учитывать прогрессивный характер течения этого заболевания. Поэтому стабилизация процесса или даже медленно развивающееся минимальное ухудшение в некоторых случаях может считаться эффектом положительным, поскольку само по себе естественное течение заболевания (в том числе на фоне приема плацебо) проявляется значительным усугублением когнитивного дефекта. Таким больным – при хорошей переносимости препарата – можно продолжать терапию.

Положительный эффект Нейромидина при БА отмечается уже через 2 недели от начала терапии. Однако в ряде случаев он может отмечаться и через 3-4 месяца, что связано с индивидуальными особенностями фармакокинетики данного препарата.

Положительный эффект Нейромидина на когнитивные функции при БА отмечается как при легкой и умеренной степени деменции (отчетливо), так и при тяжелом когнитивном дефекте (в меньшей степени). Причем, если при легкой степени когнитивных расстройств Нейромидин может применяться в виде монотерапии, то при более тяжелых формах деменции – только в составе комплексной терапии.

Согласно исследованию С.П. Маркина [57], при нарушении когнитивных функций эффективность терапии Нейромидином значительно возрастает при одновременном проведении немедикаментозных методов лечения (арт-терапия, различные многозадачные игры, когнитивная гимнастика и т.п.). По данным автора, такой подход к лечению, особенно на ранней стадии заболевания, способствует длительному сохранению социального статуса больного.

4.2. ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

Каковы принципиальные патофизиологические механизмы травматической болезни головного мозга?

В настоящее время установлено, что первичная дегенерация нейронов, сопровождающая развитие патологического процесса при ЧМТ, является следствием целого каскада молекулярных дисфункций. Кроме того, в развитие нейрональной дегенерации вносят вклад различные церебральные динамические процессы: во-первых, феномен селективной ранимости определенных нейронных ансамблей, особенно гиппокампа; во-вторых, нейропластичность, которая в течение определенного времени создает противодействие дегенеративному процессу, вследствие чего иногда даже тяжелые ЧМТ не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями [40, 41].

И, наконец, при травматической болезни головного мозга обнаружена цепная динамика распространения нейродегенеративного процесса по типу апоптоза. Предположительно ее связывают с тем, что гибель наиболее ранимых нейрональных популяций, приводит к нарушению снабжения нейротрофическими факторами других нейронов, ассоциативно связанных с погибшими. Поэтому одним из возможных путей замедления или приостановки распространения посттравматического нейродегенеративного процесса может быть увеличение продукции или поступления в клетки головного мозга трофических факторов (фактор роста нервов, мозговой нейротрофический фактор – BDNF, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) и др.), а также повышение жизнеспособности (выживаемости) нейронов, находящихся в «зоне риска» [43].

Какое место занимают когнитивные нарушения в структуре неврологических расстройств при травматической болезни головного мозга?

К ведущим клиническим синдромам посттравматической энцефалопатии относят:

- 1) синдром неврологического дефицита;
- 2) синдром психических дисфункций (психорганический);
- 3) синдром вегетативной дизрегуляции (вегетативно-дистонический);
- 4) астенический (астеноневротический) синдром;
- 5) синдром ликвородинамических нарушений.

Хроническая посттравматическая энцефалопатия характеризуется, главным образом, астенизацией, диффузной головной болью («тяжелая голова»), головокружением, снижением памяти, расстройством сна, очаговой неврологической микросимптоматикой (рис. 16).

При этом характерны трудности в сосредоточении внимания и выполнении интеллектуальных задач, эмоциональная лабильность, полиморфные проявле-

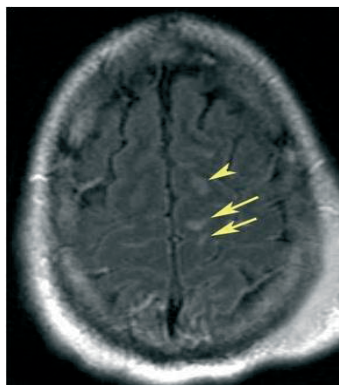


Рис. 16. МРТ головного мозга у пациента с закрытой ЧМТ. Стрелками указаны участки интенсивного МР-сигнала на границе серого и белого вещества (диффузное аксональное повреждение).

ния вегетативной дистонии, ипохондрия. После ЧМТ возможна посттравматическая деменция, развитие которой зависит от характера ЧМТ и возраста пациентов (чаще встречается у пожилых), а также тревожность и депрессия.

Чем обусловлено применение Нейромидина при черепно-мозговых травмах?

Считается, что в основе клинического проявления даже самой легкой формы черепно-мозговой травмы (сотрясение мозга) лежит асимпсия, преимущественно функциональная. Экспериментально подтверждено, что морфологическим субстратом сотрясения мозга является нарушение коллоидного равновесия в нервных клетках, что приводит к набуханию синапсов и блокаде афферентных и эфферентных нервных импульсов (охранительное торможение функций – диашиз). В более тяжелых случаях к ним

присоединяются нарушения ультраструктуры осевых цилиндров нейронов, вследствие линейного или вращательного ускорения, которое вызывает смещение больших полушарий относительно жестко фиксированного ствола и преходящее повышение внутричерепного давления. В результате происходит натяжение и скручивание длинных аксонов в глубине белого вещества полушарий, мозолистом теле и стволе (диффузное аксональное повреждение) (рис. 17). Закономерно возникающая при этом дегенерация холинергических нейронов и снижение уровня ацетилхолина в корковых и подкорковых структурах головного мозга ответственны за развитие облигатных клинических проявлений заболевания – очаговых расстройств, нарушений памяти и высших корковых функций. Поэтому одним из направлений в разработке стратегии лечения ЧМТ считается компенсация холинергической недостаточности. Наиболее эффективным методом такой компенсаторной терапии признается применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (в частности, Нейромидина), предотвращающих разрушение ацетилхолина в синаптической щели [40].

Каковы особенности психотропного действия Нейромидина?

Опыт лечения Нейромидином пациентов с очаговыми поражениями головного мозга (травматического, опухолевого, сосудистого, воспалительного происхождения) позволяет выделить пять основных терапевтических свойств препарата [37]:

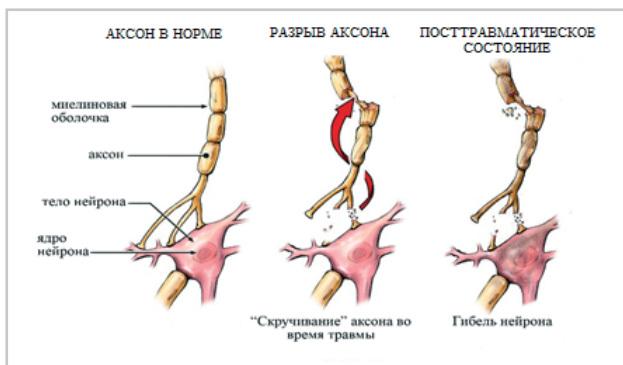


Рис. 17. Патогенез диффузного аксонального повреждения при ЧМТ.

Ноотропное, выражающееся в устранении когнитивных расстройств, повышении способности к обучению. На фоне приема препарата становятся более распространенными и целенаправленными суждения больных, появляются и становятся все более устойчивыми критика к имеющимся дефектам, сообразительность, внимание, речь, праксис, гнозис, регрессируют нарушения мышления и интеллекта, а также агнозии, апраксии, афазии.

Мнемотропное, состоящее в восстановлении, улучшении памяти, обучаемости. В частности, облегчаются воспроизведение упроченных знаний и запоминание текущих событий, возрастает объем слухоречевой памяти, увеличивается ее прочность, значительно возрастает объем зрительной памяти. Соответственно этому регрессируют синдромы, включающие в себя в качестве основного или частного симптома нарушение памяти – корсаковский синдром, дисмнестические нарушения, амнестические западения в речи.

Психостимулирующее, заключающееся в ускорении темпа, глобальной активизации всех сторон психической деятельности. В рамках этого действия регрессируют аспонтанность, бедность побуждений, апатия, психомоторная заторможенность. Психостимулирующее действие может проявляться и в повышении уровня бодрствования, удлинении периодов активного состояния больных. Это способствует прояснению сознания. В частности, после комы появляются элементы сознания, затем психическое состояние переходит на все более высокие ступени восстановления, и, наконец, возобновляются все клинические признаки ясного сознания с возвращением всех видов ориентировки.

Антиастеническое, проявляющееся в повышении работоспособности, удлинении периодов эффективной психической деятельности. Уменьшаются слабость, вялость, истощаемость, психическая и физическая утомляемость.

Антидепрессивное, выражается в улучшении настроения и самочувствия, уменьшении подавленности, безрадостности.

В какой период травматической болезни головного и/или спинного мозга наиболее целесообразно применять Нейромидин?

Начиная с острого периода (через 2 недели после травмы) Нейромидин можно применять в любой период травматической болезни. Назначение Нейромидина способствует ускорению темпов восстановления двигательных функций за счет нормализации проведения импульсации как по центральным, так и периферическим проводникам, улучшению когнитивных функций в результате повышения содержания ацетилхолина в стратегически важных областях мозга, а также уменьшению выраженности астено-вегетативного синдрома.

Как назначать Нейромидин пациентам с черепно-мозговой травмой?

Начальная доза составляет в/м 5 мг (раствор) или 20 мг (таблетки) в сутки, затем она постепенно повышается с учетом переносимости препарата до появления признаков улучшения состояния (в/м – 30-60 мг/сут; перорально – 40-60 мг/сут, максимально – 120 мг/сут), далее лечение продолжается в этой дозе в течение 20-40 дней при среднетяжелой и легкой и 30-80 дней – при тяжелой ЧМТ. Повторный курс лечения Нейромидином проводится через 3-6 месяцев после первого, если остаются нарушения психической деятельности и был достигнут положительный эффект от первого курса.

В случае снижения порога судорожной активности, даже при отсутствии эпилептических припадков, желателен сочетанный прием Нейромидина с противоэпилептическими препаратами (карбамазепины или вальпроаты на ночь). При признаках нарушения церебрального кровообращения к лечению могут подключаться и вазоактивные препараты (ницерголин, кавинтон, циннаризин или танакан).

4.3. ВЫХОД ИЗ КОМЫ

С какой целью применяется Нейромидин после комы?

Применение Нейромидина после комы способствует переходу на более высокую, чем до него, ступень восстановления сознания (**рис. 18**). Удлиняются периоды бодрствования больных. Они все дольше находятся в активном бодрствующем состоянии. Во время лечения Нейромидином нередко отмечается появление первых фиксаций взора и слежения, понимания обращенной речи и собственной речевой активности. Возможно также восстановление более или менее дифференцированных эмоциональных реакций и ориентировки больного в самом себе, окружающих лицах, месте и времени.

Какое влияние оказывает Нейромидин на нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе восстановления сознания после комы?

У пациентов с положительной клинической динамикой отмечаются изменения в сторону **нормализации биоэлектрической активности мозга**, свиде-



Рис. 18. Стадии восстановления психической деятельности после длительной комы [36, 46, 47].

тельствующие о появлении связей как внутри полушарий, так и, что еще более значимо для восстановления сознания – между ними, то есть обнаруживаются признаки нарастающего и, становящегося эффективным, межполушарного взаимодействия [32].

На рис. 19 представлена динамика межполушарной когерентности α -ритма ЭЭГ на фоне лечения Нейромидином (от первого к четвертому исследованию восстановилось межполушарное взаимодействие по задним отделам полушарий, на фоне чего произошел выход из бессознательного состояния).

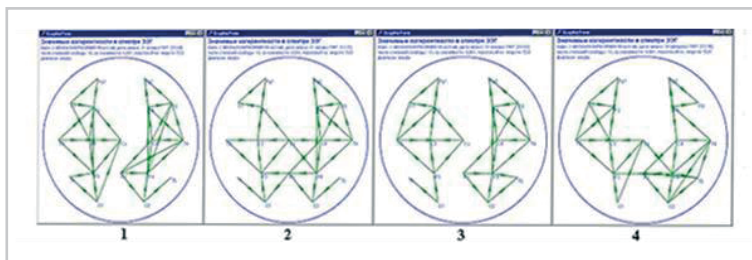


Рис. 19. Динамика межполушарной когерентности α -ритма ЭЭГ на фоне лечения Нейромидином.

У каких посткоматозных пациентов отмечаются наиболее отчетливые позитивные изменения в состоянии на фоне лечения Нейромидином?

Нейромидин является препаратом выбора при:

- 1) преобладании стволовой симптоматики на фоне угнетенного сознания;
- 2) аспонтанности и отсутствии контроля за физиологическими отправлениями на фоне дезинтегрированного сознания;

- 3) нейропсихологической симптоматике, характерной для преимущественно левополушарного поражения [31] на этапе выраженных когнитивных расстройств;
- 4) гипостезии в структуре пограничных со здоровьем психических нарушений.

У пациентов с затяжными посттравматическими бессознательными состояниями Нейромидин особенно эффективен при синдроме холинергической недостаточности [26], характеризующемся снижением мышечного тонуса (в том числе жевательных мышц), гипорефлексией, ослаблением фотореакций (чаще – на фоне мидриаза), брадикардией, гипотонией кишечника, тенденцией к задержке мочеиспускания, сухостью кожных покровов и слизистых оболочек.

Нейромидин может быть с успехом применен у многих пациентов, обнаруживающих трудности перехода от искусственной вентиляции легких к спонтанному дыханию [48].

4.4. ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОНМК)

Каковы задачи и этапы реабилитации больных с ОНМК?

Основными задачами лечения постинсультных больных являются восстановление нарушенных функций, лечение вторичных патологических синдромов, профилактика повторных инсультов [56]. По данным НИИ неврологии РАМН (2005), выделяют 3 периода реабилитации:

- **ранний восстановительный период** (до 6 месяцев от начала инсульта) – подготовка больного к началу активного восстановительного лечения и осуществление мероприятий по восстановлению элементарных двигательных функций;
- **поздний восстановительный период** (после 6 месяцев и до 1 года);
- **резидуальный период инсульта** (после 1 года).

Интересно отметить, что Нейромидин эффективен в терапии последствий ОНМК на всех перечисленных этапах реабилитации. При этом, чем раньше Нейромидин включается в базовую схему терапии, тем быстрее и выраженнее динамика утраченных функций.

Так, в исследовании М.Ю. Максимовой [51] было показано, что степень улучшения двигательных функций у пациентов с ОНМК была статистически значимой при назначении Нейромидина в остром периоде инсульта. С.П. Маркин [58] подтвердил, что в дальнейшем включение в комплекс реабилитационных мероприятий препарата Нейромидин способствует более быстрому восстановлению движения в пораженных конечностях и улучшению «качества жизни» пациентов.

Чем обусловлено применение Нейромидина при сосудистых поражениях головного мозга?

Предполагается, что при БА, сосудистой деменции и смешанной деменции имеется ряд сходных патогенетических механизмов (снижение антихолинэргического профиля, дишиз и др.). В связи с этим назначение Нейромидина больным с острой или хронической ишемией мозга считается главным направлением патогенетической терапии. Поэтому Нейромидин применяется также при ишемическом инсульте. На фоне терапии Нейромидином отмечается повышение эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, наиболее существенная динамика – в двигательной сфере; кроме этого, у пациентов, которым в составе комплексной терапии назначался Нейромидин, в большей степени происходит восстановление бульбарных функций [33] (рис. 20).

На фоне терапии Нейромидином у пациентов с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией отмечается улучшение когнитивных и других психических функций, которое, однако, уступает по выраженности терапевтическому эффекту при применении этого препарата при БА. При сосудистых когнитивных нарушениях различной степени выраженности через 6 месяцев терапии Нейромидином наиболее выраженная положительная динамика отмечена в сферах памяти, внимания, абстрактного мышления, конструктивных способностей и общей психической активности [33].

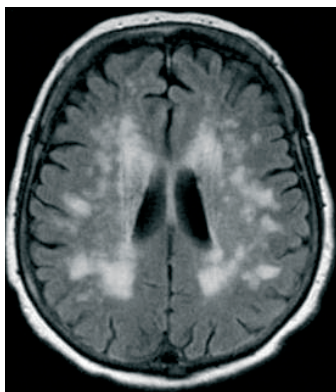


Рис. 20. МРТ головного мозга у пациента с сосудистой деменцией. Визуализируются последствия множественных билатеральных лакунарных инсультов в перивентрикулярное белое вещество.

С какой целью применяется Нейромидин при цереброваскулярной патологии?

Важным направлением нейропротекторной терапии является применение препаратов с нейромодулирующим действием, таких как Нейромидин, который влияет на функциональное состояние структур головного мозга. Наряду с известными воздействиями – стимуляцией проведения возбуждения в нервных волокнах и синаптической передачи в нервно-мышечных синапсах и центральной нервной системе, Нейромидин влияет на временные параметры передачи импульсов и реализацию нейрофизиологических процессов (время проведения по корково-спинномозговому пути) при сравнительно меньшем воздействии на параметры амплитуды.

Включение в комплекс реабилитационных мероприятий Нейромидина способствует более быстрому восстановлению двигательных и когнитивных функций и улучшению качества жизни данных пациентов.

Какую схему терапии Нейромидином целесообразно использовать для лечения цереброваскулярных заболеваний, учитывая современный опыт его применения при инсультах, энцефалопатиях и др.?

При данной патологии рационально использовать, так называемую, **ступенчатую терапию Нейромидином**. Так, в первые 3 дня в/м вводят раствор Нейромидина 0,5% по 1,0 мл 2 раза в день, в последующие 14 дней – 1,5% раствор по 1,0 мл 2 раза в день, затем продолжают терапию, назначая таблетки Нейромидин – 40 мг в сутки (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение 45-90 дней [51, 53]. Длительность терапии зависит от степени тяжести заболевания.

Необходимо помнить, что в острый период инсульта Нейромидин включается в базовую терапию только **после стабилизации состояния пациента**.

Какая динамика наблюдается в восстановлении двигательных функций у пациентов после инсульта при назначении Нейромидина?

Восстановление утраченных двигательных функций целесообразно проводить в ранние сроки после инсульта. Чем раньше принято решение о начале терапии Нейромидином, тем быстрее и выраженнее динамика восстановления двигательных функций. При двигательных нарушениях Нейромидин может применяться в комплексной терапии уже в остром (7-21 сутки) и раннем восстановительном (1-3-й месяц) периоде инсульта.

Согласно имеющимся данным, восстановление двигательных функций паретичных конечностей значительно лучше при начале лечения Нейромидином в остром периоде ишемического инсульта: умеренное восстановление двигательных функций наблюдается в 76% случаев при начале лечения Нейромидином в остром периоде и 50% – при начале лечения в раннем восстановительном периоде, а минимальное – в 24% и 50% случаев соответственно [51].

При ишемическом инсульте, после стабилизации состояния пациента, целесообразно назначение Нейромидина по ступенчатой схеме терапии: в первые 3 дня – раствор Нейромидина 0,5% по 1 мл 2 раза в день внутримышечно, в последующие 14 дней – 1,5% по 1 мл 2 раза в день внутримышечно, затем Нейромидин принимают внутрь – 40 мг в сутки (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение 45 дней [51, 53].

При инсульте иногда наблюдается спастичность мышц. Можно в таких случаях назначать Нейромидин?

Да, действительно, часто через 3-4 недели после инсульта с двигательными расстройствами, наблюдается повышение мышечного тонуса в паретичных конечностях. В этом случае необходимо назначить лечебную гимнастику паретич-

ных мышц, направленную на их растяжение, и миорелаксанты. От приема Нейромидина желателно отказаться, на некоторое время, до нормализации тонуса мышц.

Как назначать Нейромидин для улучшения когнитивных показателей при цереброваскулярной патологии?

Для предупреждения когнитивных нарушений возможно назначение Нейромидина одновременно с базовой терапией (антиагрегантные, антигипертензивные, кардиальные и антидиабетические препараты) по схеме: первые 3 дня – по 1 мл 0,5% раствора внутримышечно 2 раза в день, с 4-го по 20-й день заболевания – по 1 мл 1,5% раствора внутримышечно 2 раза в день. В последующем Нейромидин назначается внутрь по 40 мг в сутки (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение 2 месяцев [53].

4.5. ТОКСИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Патогенетическое обоснование применения Нейромидина при токсических (алкогольных) энцефалопатиях?

Патогенетические механизмы поражения нервной ткани при токсических энцефалопатиях достаточно сложны. Особенности различных видов энцефалопатии являются выраженность и преимущественная локализация поражения, преобладающее поражение белого или серого вещества мозга, степень нарушения мозгового кровотока, что сопровождается утратой миелиновых волокон и нейронов, постепенным развитием атрофии головного мозга, деградацией микроструктур мозолистого тела, уменьшением нейрональных и глиальных маркеров, что создает основу для нейропсихических нарушений.

Под действием токсических факторов, в частности этанола, увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера для низкомолекулярных соединений. Это касается и основных нейрорхимических систем мозга (дофаминергической, серотонинергической, норадреналинергической, холинергической и ГАМК-ергической), и соответствующих нейромедиаторов, функции которых под влиянием алкоголя могут нарушаться [27].

Нейромидин, учитывая патофизиологический механизм действия препарата непосредственно в центральной нервной системе, восстанавливает проведение нервного импульса, активирует процессы нейропластичности, в том числе за счет модулирующего влияния на трансмиттеры (ацетилхолин, серотонин, норадреналин, дофамин, адреналин и ряд других), что приводит к восстановлению нейрональных сетей. Таким образом, Нейромидин снижает выраженность клинических проявлений энцефалопатии, улучшает психологические функции больных и электрофизиологические показатели [27, 42, 52].

Как и с какими результатами, согласно современным данным, применяется Нейромидин при токсических (алкогольных) энцефалопатиях?

Согласно современным исследованиям показано, что курсовое лечение Нейромидином (первые 10 дней – Нейромидин в/м по 15 мг/сут, далее – Нейромидин в таблетках по 20 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев) больных алкогольной энцефалопатией приводит к улучшению клинического состояния и показателей качества жизни, а также является безопасным для пациента. При лечении Нейромидином в использованных дозировках у пациентов выявлено улучшение когнитивных функций как по результатам нейропсихологического тестирования, так и по данным исследования когнитивных вызванных потенциалов (волны P300) [27].

5. ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА

Применяется ли Нейромидин при заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом?

Нейромидин, обладая свойством модулировать нейропластичность, успешно применяется при лечении хронических болевых синдромов наряду с НПВС, антиконвульсантами и антидепрессантами. Целесообразность применения Нейромидина при лечении острых болевых синдромов определяется индивидуальными особенностями пациентов и клиническими задачами. Например, при обострении хронической дискогенной радикулопатии шейной или пояснично-крестцовой локализации Нейромидин является обязательным элементом комплексной терапии, так как предупреждает развитие моторного и сенсорного дефицита. При острой невралгии тройничного нерва Нейромидин, как правило, не применяется, так как ослабляет или нивелирует действие антиконвульсантов и может усиливать интенсивность болевого синдрома. В то же время при хронических формах данного заболевания Нейромидин в малых дозах – 20-40 мг в сутки внутрь или 5 мг в сутки внутримышечно используется в составе комплексной терапии для стимуляции антиноцицептивной системы и снижения таким образом требуемой дозы антиконвульсантов. В соответствии с нашим клиническим опытом (200 больных с хронической невропатией тройничного нерва) применение Нейромидина по такой схеме в течение 2-3 месяцев позволило снизить в 1,5 раза дозу карбамазепина, который применялся в качестве основного средства лечения.

С какой целью Нейромидин назначается пациентам с атипичной одонталгией?

Атипичная одонталгия характеризуется ослаблением познавательной деятельности, снижением памяти, изменением качества жизни и эмоционально-личностной сферы. В 2013 году на базе ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН и кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ проведено исследование эффективности и безопасности Нейромидина при лечении атипичной одонталгии. Нейромидин назначали пациентам в виде монотерапии по 1 таблетке (20 мг) 2 раза в день. Длительность курсового лечения – 2 месяца. После проведения курса лечения Нейромидином отмечается улучшение абстрактного и практического мышления. Результаты исследования позволяют положительно оценить опыт применения Нейромидина у больных с атипичной одонталгией [54].

С какой целью назначают антихолинэстеразные средства, в частности Нейромидин, при глоссалгии (синдром жжения полости рта)?

Антихолинэстеразные средства при глоссалгии применяются для активации слюноотделения. Выбор препарата из группы антихолинэстеразных средств определяется его фармакологическими свойствами, длительностью действия, активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, а также побочными эффектами. Нейромидин дает 2 выраженных фармакологических эффекта: ингибирует холинэстеразу и блокирует калиевые каналы клеточных мембран. Блокада калиевых каналов пресинаптических клеток приводит к снижению выброса калия и увеличению выделения кальция в синаптическую щель. Повышение концентрации кальция стимулирует выброс ацетилхолина, увеличивая его количество и облегчая переход через мембрану постсинаптической клетки, тем самым Нейромидин стимулирует и восстанавливает слюноотделение, улучшая соматосенсорные и вкусовые функции, при этом оказывая анальгетическое и седативное действие [55].

Как назначать Нейромидин при глоссалгии?

В первые 3 дня Нейромидин вводится внутримышечно – 0,5% раствор по 1 мл 2 раза в день, в последующие 14 дней – 1,5% раствор по 1 мл 2 раза в день, затем перорально 40 мг/сут (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение 30-60 дней. Курсы лечения повторяют с перерывом 1-2 месяца [55].

Применяется ли Нейромидин в офтальмологической практике?

И.А. Захарова и соавт. изучали эффективность Нейромидина в комплексном лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Обследовано 65 больных (130 глаз), из них 44 глаза – с развитой стадией, 76 – с далекозашедшей и 10 глаз – с терминальной стадией первичной открытоугольной глаукомы, которые вместе с комплексной терапией (эмоксипин в/м, пирацетам в/в, рети-

наламин парабульбарно) получали Нейромидин по 1,0 мл (15 мг) в/м в течение 10 дней, затем в течение 25 дней по 1 таблетке (20 мг) 2 раза в день в качестве монотерапии, на фоне локальных гипотензивных капель (тимолол, азопт, азарга, фотил, косопт, альфаган Р). Компенсация внутриглазного давления была достигнута закапыванием тимолола 0,5% (45 глаз), азопта (28), альфагана Р (6) и комбинированных препаратов: азарга (32 глаза), косопт (15) и фотил (4 глаза). Из них в 52 глазах проведено хирургическое лечение. Контрольную группу составили 30 пациентов (60 глаз), которые получали лечение без Нейромидина. В работе использовали стандартные методы офтальмологических исследований.

Выявлено *повышение остроты зрения и расширение поля зрения* в обеих группах, но при использовании Нейромидина острота зрения увеличилась в развитой стадии на 0,13, далекозашедшей – на 0,12, а в контрольной группе – на 0,06 и 0,05 соответственно. *Поле зрения расширилось* в развитой стадии на 55 градусов, а в далекозашедшей – на 35 градусов больше, чем в контрольной группе. *Выявлено влияние Нейромидина на состояние оттока внутриглазной жидкости*. Этот эффект можно объяснить тем, что препарат стимулирует проведение импульса по нервным волокнам и синапсам, блокирует холинэстеразу, способствует стимуляции цилиарной мышцы и активации оттока водянистой влаги. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии Нейромидина на зрительные функции и состояние гидродинамики и стереометрические параметры диска, что позволяет рекомендовать его в комплексном лечении больных глаукомой.

Так как глаукомой страдают лица пожилого и старческого возраста, Нейромидин полезен им и в том плане, что он оказывает положительное влияние на когнитивные функции, улучшая память и тормозя прогрессивное течение деменции [И.А. Захарова и соавт., Вестник новых медицинских технологий, 1, 2014].

Учитывая ослабление эффекта со временем (границы поля зрения возвращаются к прежним границам у 2/3 пациентов спустя 6 месяцев, тонографические показатели через 3 месяца), курсы лечения необходимо проводить 2 раза в год [И.А. Захарова и соавт., Национальный журнал глаукома, 4, 2014].

В 2007 году А.В. Степанченко и соавт. запатентовали способ лечения больных с поражениями глазодвигательных нервов, преимущественно обусловленных сосудистыми или воспалительными поражениями мозгового ствола, при котором производят наложение трех круглых разновеликих по площади электродов, два меньших из которых располагают на коже орбитальной области и верхних век при закрытых глазах и соединяют раздвоенным проводом с электродом большей площади, который располагают в шейно-затылочной области головы больного и осуществляют электрофорез пораженных участков 1,5% раствором Нейромидина по глазо-затылочной методике в положении больного лежа на спине, при этом на электроды подают ток до ощущения легкого покалывания под электродами и осуществляют контроль назначенной силы тока в течение

времени воздействия, продолжительность процедуры 15-20 минут при курсе лечения до 15 ежедневных сеансов [Патент на изобретение №2312641].

Как в клинической практике используется свойство Нейромидина усиливать тонус гладкой мускулатуры?

Нейромидин применяется для лечения и профилактики атонии кишечника: назначается внутрь по 20 мг (1 таблетка) 2-3 раза в день в течение 1-2 недель. Данное свойство Нейромидина важно для пациентов с нарушенной перистальтикой, в том числе для пациентов пожилого возраста.

Возможно ли введение Нейромидина путем электрофореза, и при каких нозологиях?

Имеется опыт введения Нейромидина путем электрофореза в комплексной терапии периферических парезов конечностей у взрослых и детей [62].

Лекарственный электрофорез проводится с 0,5% раствором Нейромидина. Действующий ион вводится с анода (+) с влажной прокладкой, смоченной 1 мл 0,5% раствора Нейромидина, который накладывается на проксимальный отдел паретичной конечности, катод (-) с влажной прокладкой, смоченной физиологическим раствором NaCl, накладывается на дистальный отдел этой же конечности.

При необходимости проведения электрофореза **на две нижние конечности** – анод (+) с прокладкой 100-200 см², смоченной 1 мл 0,5% раствора Нейромидина, накладывается на поясничный отдел позвоночника, два катода (-) с прокладками меньшей площади накладываются на икроножные мышцы. Курс лечения – 10 процедур, проводимых ежедневно. Сила тока и продолжительность процедуры указаны в таблице.

Таблица. Сила тока и продолжительность процедуры.

Возраст	Сила тока	Длительность
От 3 до 7 лет	6-8 мА	8-10 минут
От 7 до 10 лет	8-10 мА	10 минут
От 10 до 14 лет	10 мА	15 минут
Взрослые	10-15 мА	15-20 минут

При проведении процедуры необходимо учитывать индивидуальную чувствительность пациентов, возраст (зависит сила тока и длительность процедуры). Следует отметить, что последующий перевод пациента на таблетированную форму Нейромидина, после курса физиолечения, позволяет улучшить клинические результаты лечения.

Имеется ли опыт применения Нейромидина при заболеваниях и травмах нервной системы у детей? Какие схемы терапии применяются у данной категории пациентов?

В настоящее время в России существует ограничение по применению препарата – детский возраст до 18 лет, что связано с отсутствием достаточного опыта применения Нейромидина у данных пациентов в стране-производителе.

Однако в литературе представлено много результатов исследований, подтверждающих высокую эффективность и безопасность применения Нейромидина у детей и подростков при заболеваниях нервной системы.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ (возраст пациентов от 2 до 16 лет): Нейромидин назначается в комплексной терапии (массаж, физиолечение, метаболическая терапия) в суточной дозе 1–1,5 мг/кг (таблетки по 20 мг), разделенной на 2–3 приема. Курс лечения – 2 месяца [59].

НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ по гипорефлекторному типу (возраст пациентов от 5 до 15 лет): Нейромидин назначается по схеме 1,5 мг/кг/сутки (таблетки 20 мг) курсом до 2 недель, 2 или 3 курса с интервалом через 2–3 недели [66].

Кроме того, возможно введение Нейромидина путем электрофореза с 0,5% раствором Нейромидина. Анод (+) с влажной прокладкой, смоченной 1 мл 0,5% раствора Нейромидина, накладывается в проекции поясничного отдела позвоночника. Катод (-) с влажной прокладкой, смоченной физиологическим раствором NaCl, накладывается на переднюю брюшную стенку в проекции анода. Сила тока, продолжительность процедуры и курс лечения соответствует таковым при терапии периферических парезов конечностей (см. таблицу на стр. 53) [66].

СЕНСОНЕВРАЛЬНАЯ ТУГОУХОСТЬ ХРОНИЧЕСКАЯ: Нейромидин применяется по нескольким схемам:

- **перорально:** в суточной дозе 1 мг/кг в комплексной терапии (физиолечение, лазеротерапия, метаболическая терапия). Суточная доза препарата делится на 2-3 приема. Курс лечения – от 30 до 60 дней (в зависимости от выраженности нарушений слуха и давности заболевания) [Г.И. Рогачева, Лечащий врач, 8, 2005];
- **поднадкостничное введение:** раствор Нейромидина 0,5% (5 мг/мл) вводится поднадкостнично в площадку сосцевидного отростка (ежедневно чередуя сторону) по возрастающей схеме начиная с 0,1 мл до 0,5 мл, курс – 10 дней:
 - **первый день** лечения – 0,1 мл,
 - **второй день** – 0,2 мл,
 - **третий день** – 0,3 мл,
 - **четвертый день** – 0,4 мл,
 - **с пятого по десятый день** – 0,5 мл [Г.И. Марушкина, Лекарственный вестник, 6, 2006].

ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ: в исследовании К.М. Шариповой [67] Нейромидин применялся для лечения двигательных нарушений у детей с диагнозом ДЦП с задержкой моторного развития.

Нейромидин назначался поэтапно:

I этап – 0,5% раствор Нейромидина вводился детям с 8-месячного возраста по возрастающей схеме 0,5-0,6-0,7-0,8-0,9-1,0-1,0-1,0-1,0 мл через день или методом инъекционной фармакопунктуры в биологически активные точки, чередуя с введением раствора Витамина В₁₂ по 200 ед внутримышечно №10 через день.

II этап – Нейромидин назначался перорально по 5 мг 2 раза в день в течение 1 месяца. Применение Нейромидина сочетали с лечебной физкультурой, общим массажем и физиотерапевтическим лечением.

После проведенного лечения, включавшего **ступенчатую терапию Нейромидином** от инъекций к приему препарата внутрь, а также базовую терапию (дегидратационные, ноотропные, кальций содержащие препараты, а также препараты, улучшающие мозговое кровообращение и витамин D), у детей укрепились все группы мышц, нормализовался мышечный тонус, что было подтверждено ЭМГ. К 2 годам все дети, получавшие Нейромидин, самостоятельно ходили, а интеллектуальное развитие соответствовало возрастной норме.

Сегодня Нейромидин применяется в детском возрасте в ряде стран таких, как Казахстан, Узбекистан, Украина.

Какие нежелательные явления и как часто развиваются на фоне приема Нейромидина?

Следует отметить, что нежелательные явления на фоне приема Нейромидина наблюдаются менее чем в 10% случаев. Среди них возможны: слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота, диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Слюнотечение и брадикардию можно уменьшить М-холиноблокаторами (атропин и др.). Повышение тонуса матки, кожные аллергические реакции.

Редко (после применения более высоких доз) наблюдались головокружение, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции (зуд, сыпь).

Побочные явления носят дозозависимый характер, поэтому быстро проходят после отмены или уменьшения дозы препарата, кроме того, нередко после кратковременного перерыва (1-2 дня) повторное назначение Нейромидина переносится хорошо.

Почему при приеме Нейромидина необходим контроль частоты сердечных сокращений?

Считается, что применение Нейромидина требует контроля за частотой сердечных сокращений в связи с его способностью вызывать брадикардию вследствие возбуждения блуждающего нерва. В случае урежения частоты сердечных сокращений до 50 ударов в минуту и ниже дозу препарата следует уменьшить. Возрастает риск развития брадикардии, если β -адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин.

Как сочетается Нейромидин с другими лекарственными препаратами, используемыми в неврологии и психиатрии?

Благоприятно сочетание Нейромидина с другими *нейрометаболическими* (ГАМК-содержащими, такими как пирацетам, пантогам, ноофен) и *полипептидными* препаратами (церебролизин, кортексин, семакс, ноопепт); *цереброваскулярными* (ницерголин, кавинтон, циннаризин, танакан) и (при наличии эпилептической активности в ЭЭГ) *противосудорожными* (карбамазепины, вальпроаты) средствами.

Возможно сочетание Нейромидина с *транквилизаторами* (адаптол, афобазол, атаракс, диазепам, мезапам, алпразолам, феназепам, клоназепам) и *транквилоноотропами* (ноофен) у больных с выраженными тревогой, раздражительностью.

Нежелательно сочетание с *трициклическими антидепрессантами* из-за взаимного ослабления действия, **допустимо** – с *гетероциклическими* (мапротилин, пирлиндол) и *серотонинергическими* (пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин).

Неблагоприятно сочетание с *классическими нейролептиками* (галоперидол, трифлуоперазин) из-за повышенного риска побочных экстрапирамидных эффектов, **допустимо** – с *атипичными* (рисперидон, арипипразол, оланзапин, кветиапин).

Приведите примеры благоприятного сочетания Нейромидина с лекарственными препаратами других групп?

Специфичность действия Нейромидина (антихолинэстеразный эффект) предполагает его широкое применение в клинической неврологии в качестве одного из элементов комплексной терапии. Более того, фармакодинамические свойства Нейромидина позволяют считать его оптимальным синергистом при широком спектре неврологических расстройств. В частности, при когнитивных нарушениях Нейромидин, как представитель АХЭП, является облигатным средством, наряду с неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов, и используется в возрастающих дозировках от 80 до 160 мг в сутки, в зависимости от тяжести состояния, в течение длительного времени (в среднем по полгода с перерывами

по 1 месяцу). При дисциркуляторной энцефалопатии I-II степени Нейромидин эффективно применяется для лечения всего спектра неврологических нарушений (когнитивные, двигательные, чувствительные расстройства), наряду с антиоксидантами и витаминами группы В (в зависимости от тяжести состояния вышеуказанные препараты используются в таблетированной или инъекционной форме). При данном заболевании Нейромидин применяется ступенчато: начиная с внутримышечного введения по 15 мг ежедневно 10 дней, далее в таблетках по 20 мг 3 раза в сутки. Курс лечения составляет 1,5 месяца и повторяется через 1-2 месяца в зависимости от тяжести состояния.

Применяется ли Нейромидин как антидот при отравлении другими лекарственными препаратами?

Инъекции Нейромидина являются средством скорой помощи при отравлении препаратами с холинолитической активностью: трициклическими антидепрессантами (амитриптилином, анафранилом, азафеном и т.д.), некоторыми нейрорептиками (азалептином, кветиапином, тиоридазином и др.), корректорами традиционных нейрорептиков (в первую очередь – циклодолом), препаратами, содержащими белладонну (в том числе беллатаминалом, белласпоном). Введение Нейромидина быстро устраняет явления холинолитической спутанности сознания, острую задержку мочи, парез кишечника, затруднение дыхания, связанное с ослаблением мышечного тонуса.

Каковы перспективы применения Нейромидина в клинической практике?

С учетом многогранного действия и активации адаптивной нейропластичности оригинальный препарат Нейромидин становится одним из основных компонентов в «болезнь-модифицирующих» лечебных комплексах при различных заболеваниях и травмах центральной и периферической нервной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al.* Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1090–1096.
2. *Asbury A.K., Fields H.L.* Pain due to peripheral nerve damage: An hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1587–1596.
3. *Bril V.* Role of electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 8–12.
4. *Daniel J.M.* Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: the impact of timing. *Horm. Behav.* 2013; 63 (2): 231–237.
5. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2009; 360 (2): 129–139.
6. *Feeney D.M., Baron J.C.* Diaschisis. *Stroke* 1986; 17: 817–830.
7. *Fiorillo C.D., Yun S.R., Song M.R.* Diversity and homogeneity in responses of midbrain dopamine neurons. *J. Neurosci* 2013; 33: 4693–4709.
8. *Giannini C., Dyck P.J.* Pathologic alterations in human diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic neuropathy.* Eds: P.J. Dyck, P.K. Thomas. W.B. Saunders company 1999; 279–295.
9. *Harkany T. et al.* Beta-amyloid (1–42)-induced cholinergic lesions in rat nucleus basalis bidirectionally modulate serotonergic innervation of the basal forebrain and cerebral cortex. *Neurobiol. Dis.* 2001; 8 (4): 667–678.
10. *Hebb D.* *The Organization of Behaviour.* New York: Wiley 1949; 34–46.
11. *Kilgard M.P., Merzenich M.M.* Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science* 1998; 279: 1714–1718.
12. *Kojima J., Onodera K.* NIK-247 induces long-term potentiation of synaptic transmission in the CA 1 region of rat hippocampal slices through M2 muscarinic receptors. *Gen. Pharmacol* 1998; 31: 297–300.
13. *Kojima J., Onodera K., Ozeki M. et al.* Ipidacrine (NIK-247): A review of multiple mechanisms as an antimentia agent. *CNS Drug Rev* 1998; 4: 247–259.
14. *Kolisnyk B. et al.* Forebrain deletion of the vesicular acetylcholine transporter results in deficits in executive function, metabolic, and RNA splicing abnormalities in the prefrontal cortex. *J. Neurosci* 2013; 11: 33–37.
15. *Levin E.D.* Complex relationships of nicotinic receptor actions and cognitive functions. *Biochem. Pharmacol* 2013; 6: 122–125.
16. *Mandawat A. et al.* Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann. Neurol* 2010; 68 (6): 797–805.
17. *Manns J.R. et al.* Perceptual learning, awareness, and the hippocampus. *Hippocampus* 2001; 11 (6): 776–782.
18. *Nabeshima T., Yoshida S., Nabeshima T.* Effects of the novel compound NIK-247 on impairment of passive avoidance response in mice. *Eur. J. Pharmacol* 1988; 154: 263–269.
19. *Riault-Pedotti M., Merzenich M.* Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000; 290: 533–536.
20. *Sima A.F., Merry A.C., Levitan I.* Increased regeneration in ARI-treated diabetic nerve is associated with up-regulation of IGF-1 and NGF receptors *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 11: 60–62.
21. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
22. *Thomas P.K.* Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 2: 54–57.
23. *Vinic A., Pittenger G., Stansberry K. et al.* Neurotrophic factors. In: *Textbook of diabetic neuropathy.* Eds: F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low et al. Thieme 2003; 129–148.
24. *Wallace T.L., Bertrand D.* Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex. *Biochem. Pharmacol* 2013; 12: 1713–1720.
25. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.* α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 421–450.

26. Александрова Е.В. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2013. – 28 с.
27. Баранцевич Е.Р. с соавт. Эффективность нейромидина при алкогольной энцефалопатии. Журн неврол и психиат 2011; 3: 49–53.
28. Бельская Г.Н. с соавт. Применение ипидакрина (нейромидина) при мононейропатиях. Журн неврол и психиат 2012; 10: 31–32.
29. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Костенко Е.В. Комплексное лечение невропатии лицевого нерва с применением Нейромидина и антиоксидантной терапии. Психиат и психофармакотер 2005; 6: 4: 199–202.
30. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Журн современ медиц 2003; 2: 3–5.
31. Гогитидзе Н.В. Динамика нейropsychологических синдромов под влиянием различных нейротропных препаратов у больных с черепно-мозговой травмой. Автореферат. дисс. канд. – М. – 1990 – 23 с.
32. Гриндель О.М., Романова Н.В., Зайцев О.С., Воронов В.Г., Скорятин И.Г. Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журн неврол и психиат 2006; 12: 47–51.
33. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно – М. – 2002. – 85 с.
34. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты. Трудный пациент 2006; 7: 53–58.
35. Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Кириченко А.Г. и др. Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленными патологией межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата Нейромидин. Украинский нейрохирургич журн 2004; 4: 98–101.
36. Доброхотова Т.А., Гриндель О.М., Брагина Н.Н., Потапов А.А., Шарова Е.В., Князева Н.А. Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Журн неврол и психиат 1985; 5: 720–726.
37. Доброхотова Т.А., Зайцев О.С., Гогитидзе Н.В. Практические рекомендации по применению Нейромидина в лечении больных с черепно-мозговой травмой. – 4-е изд., уточненное и испр. – Москва. – 2012. – 10 с.
38. Евтушенко С.К., Силенко Л.З., Голубева И.Н. и др. Нейромидин в терапии демиелинизирующих и аксональных полиневропатий у детей. В сб.: Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых. Материалы международной научно-практич. конференции. Украина Святогорск 2003; 331–334.
39. Живолупов С.А., Дамулин И.В., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Клиническое применение Нейромидина в вопросах и ответах. - СПб: ВМЕДА, 2014. – 38 с.
40. Живолупов С.А. с соавт. Влияние Нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга. Журн неврол и психиат 2011; 4: 31–37.
41. Живолупов С.А. с соавт. Нейропластичность – патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. Журн неврол и психиат 2009; 4: 78–85
42. Живолупов С.А. с соавт. Нейрофизиологический мониторинг эффективности комплексной терапии сосудистой и травматической энцефалопатии. Журн неврол и психиатр 2013; 4: 25–29.
43. Живолупов С.А. с соавт. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. Журн неврол и психиат 2012; 4: 37–41.
44. Живолупов С.А. с соавт. Стратегические резервы оптимизации лечения неврологических больных: патогенетическая реконструкция заболеваний и нейропластичность. Материалы IV Юбилейной международной конференции АО «Олайнфарм» 2012; 9–14.
45. Живолупов С.А. с соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности Нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журн неврол и психиат 2010; 3: 25–30.

46. *Зайцев О.С.* Восстановление психической деятельности после длительной комы у больных с черепно-мозговой травмой. Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва. – 1993. – 24 с.
47. *Зайцев О.С.* Психопатология тяжелой ЧМТ. – Медпресс-информ. – Москва. – 2011. – 336 с.
48. *Зайцев О.С., Царенко С.В.* Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). – М.: Литасс. – 2012. – 120 с.
49. *Краснов В.Н., Букатина Е.Е. с соавт.* Применение амиридина при слабоумливающих заболеваниях позднего возраста. Пособие для врачей. М.: НИИ психиат., 1995.
50. *Лавреюкая Э.Ф.* Фармакологическая регуляция психических процессов. М.: Наука, 1985.
51. *Максимова М.Ю.* и соавт. Нейромидин в восстановлении двигательных функций после ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2013; 2: 25–27.
52. *Максимова М.Ю. и соавт.* Нейромидин в лечении гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии I стадии. Тер арх 2013; 8: 87–90.
53. *Максимова М.Ю. и соавт.* Применение Нейромидина у больных с малым ишемическим инсультом. Журн неврол и психиат 2011; 8: 35–40.
54. *Максимова М.Ю., Синева Н.А. и соавт.* Атипичная одонталгия. Журн неврол и психиат 2014; 1: 71-73.
55. *Максимова М.Ю., Синева Н.А.* Синдром жжения полости рта (глоссалгия). Тер арх 2014; 1: 107–110.
56. *Маркин С.П.* Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт. – Москва. – 2009. – 126 с.
57. *Маркин С.П.* Нарушение когнитивных функций у людей пожилого возраста. Журнал Судинни захворювання головного мозку 2012; 1.
58. *Маркин С.П.* Современный подход к двигательной реабилитации после инсульта. Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского 2013; 1.
59. *Марушкин Д.В., Андреев В.В.* Сборник информационно-методических писем по инновационным медицинским методикам с применением Нейромидина. ВолГМУ. - 2010. - С. 3-4.
60. *Одинак М.М., Живолупов С.А., Федоров К.Н. и др.* Нарушения невральности проводимости при травматических невралгиях (патогенез, клинические синдромы, диагностика и лечение). Военно-медицин журн 2008; 2: 1–7.
61. *Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И.* Применение Нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы. Атмосфера. Нервные болезни 2003; 3: 17–18.
62. *Соломин М.Ю., Марушкин Д.В.* Сборник информационно-методических писем, Волгоград, ВолГМУ, 2010.
63. *Строков И.А., Захаров В.В., Головачева В.А., Бранд П.Я.* Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журн неврол и психиат 2013; 6: 91–98.
64. *Строков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т.* Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии. Неврол журн 2007; 12: 6: 52–55.
65. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П.* Неврологические проявления опоясывающего герпеса. Пособие для врачей. – М.: Практика, 2014. – 72 с.
66. *Шапошников Н.Ф.* Сборник информационно-методических писем по инновационным медицинским методикам с применением Нейромидина. ВолГМУ. – 2010. – С. 10-22.
67. *Шарипова К.М.* Материалы XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии», Судак, 24–26 апреля, 2013 г.
68. *Широков В.А., Бахтерева Е.В., Лейдерман Е.Л.* Фокальные невралгии: новые возможности лекарственной терапии. Журн неврол и психиат 2011; 111: 6: 49–52.
69. <http://www.psychiatry.ru/lib/1/book/1/chapter/20>

НЕЙРОМИДИН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИПИДАКРИН (IPIDACRINE)

Таблетки 20 мг №50; раствор для инъекций 0,5% и 1,5% по 1 мл №10



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	СХЕМЫ ТЕРАПИИ Определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания
Моно- и полинейропатия, полирадикулопатия различной этиологии	Острые 1-2 мл 0,5% или 1 мл 1,5% раствора в сутки в течение 10-15 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму – по 20 мг 3-4 раза в сутки курсом от 2 месяцев ^{1,3,4,6} Хронические Таблетки по 20 мг 1-3 раза в сутки в течение 1-2 месяцев, при необходимости курс лечения повторяют несколько раз с перерывом между курсами 1-2 месяца. Во время обострения или при выраженных двигательных дефектах терапию начинают с инъекций 1,5% раствора 2 мл в сутки в 1-2 введения длительностью 10 дней ^{1,3,6}
Миастения и миастенические синдромы (поддерживающая терапия)	1-2 мл 1,5% раствора 1-3 раза в сутки или таблетки в дозе 20-40 мг 3-4 раза в сутки (при необходимости доза может быть повышена до 200 мг). Длительность терапии 1-2 месяца. Лечение курсовое с перерывом в 1-2 месяца, чередуя с классическими антихолинэстеразными препаратами (возможно совместное применение) ^{1,8}
Сенсоневральная тугоухость (в т.ч. острая форма)	1 мл 1,5% раствора 1 раз в сутки в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму – по 20 мг 3 раза в день в течение месяца ⁷
Атония кишечника (лечение и профилактика)	Перорально по 20 мг 2-3 раза в день в течение 1-2 недель ⁸
Поражения ЦНС травматического генеза (ЧМТ) (когнитивные и двигательные нарушения)	Острый период От 1 мл 0,5% до 2 мл 1,5% раствора в сутки в 1-2 введения или таблетки в суточной дозе 20-100 мг в 2-5 приемов курсом 20-60 дней. Терапию начинают с минимальной дозы, наращивая дозировку каждые 2-3 дня до эффективной ^{3,5} Восстановительный период Таблетки по 20 мг 2-5 раз в сутки курсом 30-100 дней, терапию начинают с минимальной дозы, наращивая на 10-20 мг каждые 3-7 дней. Инъекции обычно применяют при невозможности усвоения таблеток при недостаточной функции ЖКТ, начиная с 1 мл 0,5% до 2 мл 1,5% раствора в сутки в 1-2 введения ⁵
Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (инсульт и др.) (когнитивные и двигательные нарушения)	Ступенчатая терапия При стабилизации состояния по 1 мл 0,5% раствора 2 раза в сутки с 1-го по 3-й день, по 1 мл 1,5% раствора 2 раза в сутки – с 4-го по 20-й день, с дальнейшим переходом на таблетированную форму – 40 мг в сутки (по 1 таблетке 2 раза) с 20-го по 80-й день ³
Деменция (болезнь Альцгеймера, сенильная деменция альцгеймеровского типа и т.д.)	Перорально 10 мг 2 раза в сутки с повышением дозы в течение 4 недель до 40 мг 2 раза в сутки или 20 мг 3 раза в сутки длительностью от 3 месяцев до 1-го года, возможна курсовая терапия по 3-6 месяцев с перерывом 1-2 месяца ^{2,8}
<ul style="list-style-type: none">• Большая широта терапевтического действия обеспечивает высокий профиль безопасности Нейромидина³• Рационально назначать ступенчатую терапию Нейромидином на всех этапах лечения и реабилитации профильных пациентов³	

1) Гехт Б.М. Журнал современной медицины № 2, май 2003. 2) Дамулин И.В. Журн неврол и психиат им. С.С. Корсакова 2011; 2. 3) Дамулин И.В., Живолунов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Саязиде А.Г., Строчкин И.А. Нейромидин в клинической практике, Москва 2016; 4) Живолунов С.А. Журн неврол и психиат им. С.С. Корсакова 2010; 3. 5) Зайцев О.С. Психопатология тяжелой ЧМТ/«МЕДпресс-информ», М. 2011. 6) Строчкин И.А. Журн неврол и психиат им. С.С. Корсакова 2010; 7. 7) Тамбовцева О.В. Вестник оториноларингологии 2014; 5. 8) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейромидин®.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ⁶

КОМПЕНСАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахароснижающие препараты, инсулин

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Антидепрессанты
Антиконвульсанты
Местные
анестетики

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Тиоктовая
кислота
Актовегин
Тиамин
Бенфотиамин

АКТИВАЦИЯ РЕИННЕРВАЦИИ

НЕЙРОМИДИН[®]

В современной терапии ДПН принципиально новым подходом является применение препаратов, активирующих процессы регенерации и реиннервации

НЕЙРОМИДИН в дозе 60 мг в сутки у пациентов с ДПН уменьшает сенсорные проявления (парестезии, крампи, стреляющая боль), неврологический дефицит и улучшает функциональное состояние периферических нервов⁶

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДПН

Нейромидин 1,5% раствор вводится по 1 мл в сутки в течение 10 дней, далее внутрь по 20 мг 3 раза в день курсом до 2-3 месяцев



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ МОДУЛЯТОР НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
И ТРАВМАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Информация для медицинских работников.

Подробную информацию о препарате Нейромидин см. в инструкции по применению.
Рег. уд.: табл. - П №014238/01; амп. - П №014238/02. Представительство в РФ: www.olainfarm.ru