

Использование ипидакрина (аксамона) в неврологической практике

И.В. Дамулин

Кафедра нервных болезней Московской
медицинской академии им. И.М. Сеченова

Ипидакрин (аксамон, NIK247, 9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента [b] хинолина гидроксид моногидрат и др.) был синтезирован в СССР в институте азотной промышленности и продуктов органического синтеза под названием «амиридин» [4–6, 39]. В 1988 г. ипидакрин был разрешён к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы, а в 1990 – для лечения болезни Альцгеймера.

По своей структуре этот препарат является аминопиридином и напоминает такрин, однако обладает существенно меньшими побочными явлениями, включая гепатотоксичность, столь существенно ограничивающую использование такрина. Действие такрина основано на способности обратимо блокировать ацетилхолинэстеразу, увеличивая, таким образом, содержание ацетилхолина в головном мозге. Положительный эффект на когнитивные функции возрастает с увеличением дозы препарата (максимально – до 160 мг/сут), однако лишь небольшое число больных могут переносить эти дозы без выраженных побочных эффектов. Биодоступность препарата составляет всего 5 %, поэтому для того, чтобы такрин достигал головного мозга, приходится использовать высокие дозы; к тому же препарат необходимо назначать не менее трёх раз в день [50, 47]. Таким образом, основной проблемой, связанной с такрином, является его токсичность. Этот препарат обладает дозо-зависимыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и дозо-независимой гепатотоксичностью, что требует мониторинга печёночных ферментов во время проведения лечения [30, 49]. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта возникают примерно у 1/4 больных, а клиническое улучшение отмечается лишь в трети случаев. На фоне лечения у 25 % больных уровень печёночных ферментов в 3 раза выше верхней границы нормы, у 7 % – в 10 раз выше и у 2 % – в 20 раз выше [47].

Поэтому вполне понятен интерес к препаратам, обладающим менее выраженными побочными эффектами. К этим препаратам относится и ипидакрин (аксамон). Основным показанием для назначения ипидакрина (аксамона) в клинической практике, учитывая способность ингибировать ацетилхолинэстеразу, является болезнь Альцгеймера. Причём этот эффект носит дозо-зависимый и обратимый характер [37, 39]. Ипидакрин быстро поступает в головной мозг, накапливается он преимущественно в коре больших полушарий и гиппокампе, структурах, которые наиболее подвержены повреждению при болезни Альцгеймера [39].

Помимо ацетилхолинэстеразы ипидакрин способен ингибировать и другой фермент, разрушаю-

щий ацетилхолин – бутирилхолинэстеразу [39]. Несмотря на определенное химическое сходство, эти два фермента действуют отдельно и кодируются различными генами [39]. В центральной и периферической нервной системе мембраны клеток содержат и тот, и другой фермент, однако в эритроцитах содержится только ацетилхолинэстераза, а плазме крови – бутирилхолинэстераза [39]. При болезни Альцгеймера бутирилхолинэстераза выявлена в сенильных бляшках, нейрофибриллярных клубочках и в стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии). Предполагается, что этот фермент участвует в образовании сенильных бляшек [24]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением способности к обучению, памяти и зрительно-пространственных функций [24]. Было показано, что по мере прогрессирования болезни Альцгеймера активность ацетилхолинэстеразы в определенных участках головного мозга снижается, а активность бутирилхолинэстеразы – повышается [24]. 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.

Предполагается влияние ипидакрина не только на ацетилхолинергическую систему, но также на ГАМК-ергическую систему [45] и обмен катехоламинов [5, 6].

Ипидакрин также рассматривается в качестве препарата, способного влиять на процессы пластичности. Возможно, что это связано с особенностями его действия. Существуют различные подтипы М-холинергических рецепторов, при этом при болезни Альцгеймера М1-рецепторы остаются относительно сохранными, в то время как патологические изменения в основном затрагивают пресинаптически расположенные М2-рецепторы [21, 39, 42]. Ипидакрин обладает свойствами частичного агониста М2-холинергических рецепторов, которые располагаются в нервной и кардиальной ткани [5, 6, 38, 39]. Именно с этими свойствами ипидакрина, отличающимися его эффект от эффекта такрина, связывают способность ипидакрина влиять на механизмы нейропластичности, отражением которых является изменение длиннолатентных потенциалов нейронов СА1 области гиппокампа [38, 39]. Этот эффект также носит дозо-зависимый характер. Для сравнения, влияние такрина на холинергические рецепторы проявляется лишь при использовании больших доз препарата [33].

В силу своего химического строения (ипидакрин является производным 4-аминоперида) этот препарат способствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинергических нейронов и влияет на К- и Na-каналы [4–6, 39, 40]. Кроме того, опосредованно увеличивается скорость вхождения ионов кальция в терминаль аксона [16]. Блокада К-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения импульса, что в свою очередь обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель [5]. С влиянием на Na-каналы связывают слабые седативные и анальгезирующие свойства ипидакрина [7]. Впрочем, эффект ипидакрина на ионные каналы, по мнению некоторых авторов, основанных на фрагментарных экспериментальных исследованиях, считается клинически не значимым [39, 40].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и деменции

В настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы рассматриваются как препараты с наиболее доказательной базой в плане коррекции когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [6, 8, 17, 18, 26, 46]. Эта группа препаратов рекомендована для лечения лёгких и умеренных стадий данного заболевания (оценка по шкале MMSE от 10 до 26 баллов) [26, 28, 31, 32, 36].

Центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы эффективны как в отношении нарушений памяти, других когнитивных функций, так и в отношении нейропсихиатрических симптомов, таких как нарушения сна, галлюцинации и бред [8]. Постоянное применение препаратов данной фармакологической группы способствует значительному увеличению продолжительности времени относительной функциональной самостоятельности пациентов с болезнью Альцгеймера [8]. Кроме того, на ранних стадиях заболевания ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут оказывать и патогенетическое действие, восстанавливая характерный для болезни Альцгеймера центральный ацетилхолинергический дефект [6, 17, 18]. Также возможно их нейропротективное действие, связанное с влиянием на амилоидогенез [6, 17, 18]. Так, центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы снижают отложение бета-амиоида, белка, которому придаётся особое значение в патогенезе болезни Альцгеймера [22]. Возможно, что эти препараты обладают не только симптоматическим эффектом, но также способны влиять на естественное течение болезни Альцгеймера. Это означает, что у больных на фоне терапии более продолжительный период времени тяжесть когнитивного дефекта будет соответствовать лёгкой или умеренной, но не тяжёлой степени деменции. Во всяком случае, пациенты, которым проводилось курсовое лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы, более продолжительный период времени могут находиться в домашних условиях, их состояние не требует госпитализации в дома инвалидов [41]. Таким образом, повышается качество жизни больных, а также снижаются затраты по уходу за ними.

Ацетилхолинергический дефицит также имеет важное значение в генезе когнитивных нарушений при деменции с тельцами Леви [13, 19, 25]. Предполагается, что деменция с тельцами Леви имеется у 14–20 % больных с деменцией [44], первоначально ошибочный диагноз болезни Альцгеймера выставляется 12–27 % больных [27]. Помимо рекомендованного термина «деменция с тельцами Леви» в литературе для обозначения этого типа деменции используются термины: «болезнь диффузных телец Леви», «деменция с тельцами Леви», «сенильная деменция типа телец Леви» и др. Уже это отсутствие терминологического согласия отражает сложность и неоднозначность проблемы. Тельца Леви являются характерным признаком болезни Паркинсона, при этом заболевании они локализованы в субкортикальных структурах – чёрном веществе, голубом пятне, дорсальном ядре блуждающего нерва и базальном ядре Мейнерта. Термин «болезнь диффузных телец Леви» отражает ситуации, при которых тельца Леви широко распространены как в коре, так и в субкортикальных структурах – при минимальной выраженности или отсутствии характерных для болезни Альцгеймера патоморфологических изменений (нейрофибриллярные клубочки, отложение бета-амиоида). При деменции с тельцами Леви наибольшая концентрация телец Леви отмечается в коре височных и лобных долей, а также в базальных ганглиях, включая чёрное вещество,

миндалевидное ядро, голубое пятно, гипоталамус и базальное ядро Мейнерта. При этом заболевании снижение активности ацетилхолинэстеразы, маркера холинергической активности, выявлено в корковых отделах всех долей головного мозга, причём степень снижения активности ацетилхолинэстеразы в области височных долей коррелирует с выраженностью когнитивных расстройств [20]. Поэтому ингибиторы ацетилхолинэстеразы считаются весьма перспективными для лечения не только болезни Альцгеймера, но и деменции с тельцами Леви [13, 19, 23, 25, 32, 35, 43]. При этом заболевании противопаркинсонические препараты (в основном, препараты леводопы) используются с осторожностью [25], не рекомендуется назначать агонисты допамина из-за высокого риска развития психозов [23]. Важно заметить, что если у пациента не отмечается положительного эффекта от одного ингибитора ацетилхолинэстеразы, то перевод его на другой препарат из этой же группы может привести к положительному результату [35, 48].

Ипидакрин (аксамон): результаты экспериментальных исследований

Многочисленные экспериментальные исследования на грызунах показали, способность ипидакрин улучшать различные составляющие мнестической деятельности [39, 45, 51, 55]. В частности, на фоне назначения этого препарата у экспериментальных животных со скополамин-обусловленными нарушениями памяти улучшалось выполнение теста пассивного избегания [39, 45, 51, 54]. В основе этого лежит положительное влияние ипидакрина на ацетилхолинергическую систему. Уже через 30 минут после перорального приёма препарата отмечено значимое снижение активности ацетилхолинэстеразы в коре головного мозга (включая кору лобных отделов) у крыс и повышение концентрации ацетилхолина в межклеточной жидкости [34, 39], а через час снижение достигает 32 % [34]. Длительность этого эффекта после однократного приёма составляет не менее трёх часов [34]. Повышение концентрации ацетилхолина отмечено также в области гиппокампа [39].

Следует заметить, что положительный эффект ипидакрина проявлялся не только при использовании скополамина, но и других веществ, способных неблагоприятно действовать на ацетилхолинергическую систему, включая фенциклдин [39, 45, 55]. При этом положительный эффект был вполне сопоставим с эффектом такрина, а по некоторым данным, превосходил его почти в 30 раз [39]. В отличие от такрина, который не показал положительного влияния на мнестические функции при отсроченной амнезии при постигипоксических поражениях, на фоне назначения ипидакрина мнестические функции улучшались как в остром, так и в отдалённом периоде после гипоксии [55]. Также, в отличие от такрина, в эксперименте было показано, что ипидакрин способен предотвращать возникновение мнестических расстройств [45]. С холинергическим эффектом связывают и уменьшение поведенческих нарушений [53].

Однако в исследованиях *in vitro* ингибирующий эффект ипидакрина на ацетилхолинэстеразу составлял лишь треть от эффекта такрина [39]. Поэтому, высказывается мнение, что положительное влияние ипидакрина на скополамин-индуцированные нарушения памяти у экспериментальных животных не могут быть объяснены лишь его способностью ингибировать ацетилхолинэстеразу, а объясняются иными механизмами действия [39].

Положительное влияние ипидакрина на мнестические функции экспериментальных животных

существенно возрастает при повторных введениях этого препарата. Ещё одним отличием от такрина, впрочем, как и от других препаратов, действующих на ацетилхолинэргическую систему, является существенно больший разрыв между клинически эффективной дозой – и дозой, вызывающей побочные явления [39, 54]. Подобная селективность действия весьма существенна, поскольку основной контингент пациентов с болезнью Альцгеймера – это лица пожилого и старческого возраста, у которых ятрогенные аспекты лечения, назначаемого по различным показаниям, актуальны как ни в какой другой возрастной группе.

Важно заметить, что несомненным достоинством ипидакрина является его меньшая способность вызывать толерантность к лечению при повторных назначениях [39].

Ипидакрин (аксамон): результаты клинических исследований

Ипидакрин рассматривается как весьма перспективный препарат для лечения болезни Альцгеймера, особенно на ранних стадиях патологического процесса [2–4, 6, 10]. В то же время, есть данные, свидетельствующие о большей эффективности ипидакрина при умеренной, а не при лёгкой деменции [15]. На стадии тяжёлой деменции препарат считается малоэффективным [4], что, впрочем, характерно и для подавляющего большинства лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время при тяжёлых деменциях. Обычно ипидакрин назначается в дозе от 40 до 80–100 мг/сут (средняя доза – 60 мг/сут), длительность курсового лечения – не менее 2 месяцев, при этом подчёркивается благоприятное действие препарата и на когнитивные функции, и на поведение больных [4–6, 14]. В частности, на фоне терапии уменьшается спутанность сознания больных [4]. В указанных терапевтических дозах препарат хорошо переносится и не вызывает серьёзных побочных эффектов [4].

Следует заметить, что оптимальная продолжительность курса терапии центральными ингибиторами ацетилхолинэстеразы до настоящего времени не установлена [26]. Продолжительность приёма этой группы препаратов целиком определяется сохранением положительного эффекта и может составлять 6–12 месяцев и более. Поэтому представляется важной периодическая оценка эффективности препарата, особенно у больных, которым он назначен в минимальной дозе. Отмену ингибитора ацетилхолинэстеразы проводят в случае, когда положительный эффект перестаёт быть клинически явным. Оценивая положительный эффект того или иного лекарственного средства при болезни Альцгеймера, необходимо учитывать прогредиентный 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 приёма плацебо) проявляется значительным углублением когнитивного дефекта. Таким больным – при хорошей переносимости препарата – можно продолжать терапию.

Эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечается в среднем у 40–50 % пациентов с болезнью Альцгеймера [18]. Положительный эффект ипидакрина на когнитивные функции при болезни Альцгеймера отмечается более чем у половины больных [6].

Исследование, проведенное Е.Е. Букатиной и др. [2, 3], показало дозо-зависимое положительное влияние ипидакрина на когнитивную сферу боль-

ных. В это исследование были включены 88 больных (74 пациента получали ипидакрин, 14 составили контрольную группу), большая часть вошедших в исследование пациентов была в возрасте 70 лет и старше. Препарат назначался в суточной дозе от 20 до 80 мг. Оценка эффективности лечения проводилась с использованием целого набора шкал, отражавших клинический статус больных и активность в повседневной жизни. Как показало двойное слепое исследование, на фоне терапии ипидакрином отмечается улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо (соответственно у 37,6 % и 6,6 % больных). У ряда больных улучшение наступало спустя 3–4 месяца от начала приёма ипидакрина. Важно заметить, что это улучшение наблюдалось как при лёгкой/умеренной степени деменции, так и при тяжёлом когнитивном дефекте. Отражением положительной динамики в состоянии больных было не только улучшение при выполнении нейропсихологических тестов (нередко подобные изменения имеют лишь «лабораторную значимость»), но и улучшение качества жизни больных, снижение нагрузки на окружающих, связанной с необходимостью ухода.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном С.И. Гавриловой и др. [5, 6], ипидакрин назначался в суточной дозе 80 и 40 мг, в каждую из групп вошли по 20 пациентов с болезнью Альцгеймера, в группу контроля, получавшую плацебо, вошли также 20 больных. Длительность лечения составила 70 дней. К моменту окончания терапии (70-й день) отчётливый терапевтический эффект наблюдался у пациентов, получавших ипидакрин, по шкале общего клинического впечатления, Краткой шкале оценки психической сферы (MMSE) и шкале ADAS-cog. При этом по шкале ADAS-cog улучшение в состоянии больных отмечено к 14-му дню терапии, что свидетельствует о раннем терапевтическом эффекте ипидакрина уже на начальном этапе лечения. Статистически значимая положительная динамика показателей активности больных в повседневной жизни (гигиенические навыки, способность к самообслуживанию – приём пищи, одевание, уход за собой, физическое передвижение и т. д.) отмечена только у больных, получавших 80 мг препарата в сутки (для сравнения – у пациентов, получавших плацебо, эти параметры сохранились на прежнем уровне) [5]. Выраженное и умеренное улучшение отмечено почти в 2 раза чаще при высоких (80 мг/сут), а не при низких (20 мг/сут) дозах ипидакрина [6].

Важно заметить, что при болезни Альцгеймера ипидакрин может с успехом использоваться совместно с другими препаратами. Так, по данным, полученным И.Ф. Рошиной и др. [15], эффективность терапии ипидакрином возрастает при проведении у этих же больных предварительного курса церебролизина. Улучшение в состоянии больных отмечено как в регуляторной, так и операциональной сфере. При этом на фоне сочетанной терапии выявлена положительная динамика по параметрам, отражающим состояние передне-лобных и глубинных отделов головного мозга.

Несмотря на то, что основным показанием для назначения ипидакрина считается болезнь Альцгеймера, этот препарат может использоваться и при сосудистой деменции [4]. В настоящее время показано, что центральный холинэргический дефицит отмечается не только при смешанной деменции, но и при сосудистой деменции [29]. Предполагается, что при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и смешанной деменции имеется ряд сходных патогенетических механизмов. В этой связи любопытно заметить, что ипидакрин используется и при ишемическом инсульте [12].

На фоне терапии отмечено повышение эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, наиболее существенная динамика отмечена в двигательной сфере, у пациентов в большей степени происходило восстановление бульбарных функций [12].

Возможность применения ипидакрина, также как и других ингибиторов ацетилхолинэстеразы, при умеренных когнитивных нарушениях является предметом дискуссий, поскольку полученные к настоящему времени данные противоречивы [9, 11].

Ещё одним показанием для назначения ипидакрина являются заболевания периферической нервной системы, что обусловлено, в частности, способностью этого препарата улучшать нервно-мышечную проводимость [1, 7, 16]. Подчеркивается, что наиболее важными фармакологическими эффектами препарата являются стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи, восстановление проведения возбуждения в периферической нервной системе после её блокады различными агентами (травма, воспаление, действие местных анестетиков, некоторых антибиотиков, токсинов и др.), усиление сократительных ответов гладкомышечных органов на все агонисты, кроме хлорида калия [7].

При заболеваниях периферической нервной системы положительный эффект ипидакрина отмечен у 82,9 % больных, при этом хороший эффект наблюдался в 31,6 % случаев (для сравнения, в контрольной группе – в 10 % случаев) [7]. В частности, препарат с успехом используется в комплексной терапии невропатии лицевого нерва (паралич Белла) [1, 7]. На фоне лечения выявлено более значительное, чем при использовании прозерина, увеличение скорости проведения по поражённому нерву, а реакции перерождения нерва с формированием контрактур в мышцах лица отмечено не было [1]. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности ипидакрина и при других заболеваниях периферической нервной системы, что подтверждается результатами электрофизиологических исследований [16]. У больных миастенией на фоне ипидакрина уменьшался птоз, слабость и утомляемость мимической и туловищной мускулатуры [7].

Побочные явления

Ипидакрин характеризуется хорошей переносимостью, что выгодно отличает его от других ингибиторов ацетилхолинэстеразы [4–6, 39, 54]. В эксперименте были отмечены такие побочные

эффекты, носящие дозо-зависимый характер, как миоз, гиперсаливация, гипотермия и тремор, что вполне объяснимо, учитывая механизм действия этого препарата [33, 54]. Клинически значимого эффекта на уровень глюкозы крови, что отмечается при использовании препаратов, действующих на центральную ацетилхолинэргическую систему, не выявлено [52].

По данным клинических исследований, терапия ипидакрином не сопровождается возникновением серьёзных осложнений и побочных эффектов, также не отмечено существенной отрицательной динамики лабораторных данных и ЭКГ-показателей [1, 4, 5]. В отечественных исследованиях было установлено отсутствие гепатотоксического действия препарата при применении его в дозе 60–80 мг/сут [6]. По данным некоторых клинических исследований, на фоне приёма ипидакрина возможно возникновение побочных явлений в виде тошноты, изжоги, болевых ощущений в эпигастриальной области, головокружения [1, 3, 16]. Следует заметить, что диспептические расстройства, обусловленные чрезмерной холинэргической активацией, являются одним из наиболее частых побочных явлений при использовании не только ипидакрина, но и других ингибиторов ацетилхолинэстеразы [8].

Эти побочные явления – так же, как и при использовании других ингибиторов ацетилхолинэстеразы – носят дозо-зависимый характер и нередко после кратковременной отмены препарата его повторное назначение переносится хорошо [3].

В единичных случаях возможно развитие блокады ножки пучка Гиса [3]. Считается, что применение ипидакрина требует контроля за частотой сердечных сокращений в связи с его способностью вызывать брадикардию [6].

При назначении ипидакрина следует учитывать и то, что при наличии депрессии ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут усугублять её проявления [8].

Таким образом, ипидакрин (аксамон) представляется весьма эффективным средством как для лечения болезни Альцгеймера и ряда других заболеваний, проявляющихся нарушениями памяти и других когнитивных функций, так и для лечения заболеваний периферической нервной системы.

Литература

1. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Бойко А.Н. Комплексное лечение невропатии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6: 4: 199–2002.
2. Букатина Е.Е., Григорьева И.В. Эффективность амиридина на ранних

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обратимый ингибитор холинэстеразы, препятствует ферментному гидролизу ацетилхолина и удлиняет его действие. Блокирует калиевые каналы мембран и способствует их деполяризации. Стимулирует синаптическую передачу в нервно-мышечных окончаниях, проведение возбуждения в нервных волокнах, усиливает действие на гладкие мышцы ацетилхолина и других медиаторов (эпинефрина, серотонина, гистамина, окситоцина), восстанавливает нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения в периферической нервной системе (из-за нарушений различного генеза: травм, воспаления, действия местных анестетиков, антибиотиков, токсинов).

Повышает тонус и сократимость гладкой мускулатуры внутренних органов, в т. ч. ЖКТ и бронхов, урежает ЧСС, усиливает секрецию слюнных желез, сократительную активность миомерия, тонус скелетной мускулатуры. Оказывает стимулирующее действие на ЦНС в сочетании с отдельными проявлениями седативного действия; улучшает память и способность к обучению.

Аксамон (Пик – Фарма)
Ипидакрин
Таблетки 20 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Поражения периферической нервной системы: невропатия, неврит, полиневрит, миелополирадикулоневрит, миастения и миастенический синдром; рассеянный склероз и другие формы демиелинизирующих заболеваний нервной системы (комплексная терапия); бульбарные параличи и парезы при органических поражениях ЦНС, сопровождающиеся двигательными нарушениями (восстановительный период). Функциональные нарушения ЦНС (снижение памяти, способности к концентрации внимания, мотиваций, инициативы, дезориентация, эмоциональная лабильность и др.) при сенильной деменции, болезни Альцгеймера, энцефалопатии (травматического, сосудистого и иного генеза), нарушении мозгового кровообращения, ЧМТ, церебральной дисфункции с затруднением обучения. Атония кишечника.

Разделы: Противопоказания, Способ применения, Побочные действия, Взаимодействия, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

этапах болезни Альцгеймера. /В сб.: Болезнь Альцгеймера: достижения в нейробиологии, диагностике и терапии. Тез. докл. М.: 1996; 19.

3. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Сокольник Е.И. Эффективность амираидина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Ж невропатол и психиатр 1991; 91: 9: 53–58.

4. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа). В кн.: Нейродегенеративные болезни и старение. Рук-во для врачей / Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М.: 2001; 9–79.

5. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003; 319.

6. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности // Consilium Medicum. 2004; 6: 2: 142–149.

7. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Доктор.Ру. Журн. совр. мед. 2003; 2: 3–5.

8. Захаров В.В. Нарушения памяти у пожилых // Русс. мед. журн. 2003; 11: 10: 598–601.

9. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. // Русс. мед. журн. 2006; 14: 9: 685–688.

10. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций // Клин. фармакол. и терапия. 1994; 3: 4: 69–75.

11. Иллариошкин С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств // Consilium Medicum. 2007; 9: 2: 107–111.

12. Козелкин А.А., Сикорская М.В., Козелкина С.А. Опыт применения препарата нейромидин у больных с ишемическими инсультами в остром и раннем восстановительном периодах // Укр. вістн. психоневр. 2004; 12: 2: 12–14.

13. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции с тельцами Леви // Consilium Medicum. 2006; 8: 8: 102–108.

14. Медведев А.В. Деменция. /В кн.: Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых / Под ред. Л.И. Дворецкого, Л.Б. Лазебника. М.: Новая Волна, 2000; 136–162.

15. Рощина И.Ф., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д. и соавт. Влияние церебролизина на эффективность последующей терапии амираидином у больных с болезнью Альцгеймера (нейропсихологическое исследование) // Ж. невролог. и психиатр. 1999; 99: 12: 43–46.

16. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы // Ато-

сфера. Нервные болезни. 2003; 3: 17–18.

17. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение // Русс. мед. журн. 2002; 10: 25: 1143–1146.

18. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера: клиника, патогенез, лечение // Русс. мед. журн. 2006; 14: 9: 641–646.

19. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Преображенская И.С., Мхитарян Э.А. Болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения // Русс. мед. журн. 2003; 11: 10: 567–570.

20. Aarsland D., Mosimann U.P., McKeith I.G. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies // J Geriatr. Psychiatr. Neurol. 2004; 17: 164–171.

21. Araujo D.M., Lapchak P.A., Robitaille Y. et al. Differential alteration of various cholinergic markers in cortical and subcortical regions of human brain in Alzheimer's disease // J Neurochem. 1988; 50: 1914–1923.

22. Beach T.G., Walker D.G., Roher A.E., Potter P.E. Anti-amyloidogenic activity of cholinergic agents // Drug Dev. Res. 2002; 56: 242–247.

23. Benecke R. Diffuse Lewy body disease – a clinical syndrome or a disease entity? // J. Neurol. 2003; 250: Suppl 1: 1/39–1/42.

24. Bullock R. The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis // Int. J. Clin. Pract. 2002; 56: 3: 206–214.

25. Byrne E.J. Treatment of Lewy body dementia. /In: Evidence-based Dementia Practice. Ed. by N.Qizilbash et al. –Oxford: Blackwell Sciences, 2002.; 608–614.

26. Cummings J.L. Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. 2004; 351: 56–67.

27. Dalrymple-Alford J. Comparative neuropsychology of Lewy body and Alzheimer's dementia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2001; 70: 148.

28. Doody R.S., Stevens J.C., Beck C. et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology 2001; 56: 1154–1166.

29. Erkinjuntti T. Cognitive decline and treatment options for patients with vascular dementia // Acta Neurol. Scand. 2002; 106: Suppl 178: 15–18.

30. Foster N.L., Petersen R.C., Gracon S.I. et al. An enriched-population, double-blind, placebo-controlled, crossover study of tacrine and lecithin in Alzheimer's disease // Dementia. 1996; 7: 5: 260–266.

31. Freo U., Pizzolato G., Dam M. et al. A short review of cognitive and functional neuroimaging studies of cholinergic drugs: implications for therapeutic potentials // J. Neural. Transm. 2002; 109: 857–870.

возвращение к активной жизни

Аксамон®

- ВОССТАНАВЛИВАЕТ И СТИМУЛИРУЕТ ПРОВЕДЕНИЕ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА
- ОКАЗЫВАЕТ МЯГКИЙ НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ
- ОБЛАДАЕТ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ



ООО "ПИК-ФАРМА"

129010, Москва, Спасский тупик, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 105-57-00, 680-76-46

www.pikfarma.ru, e-mail:pikfarma@pikfarma.ru



32. Frisoni G.B. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice // J. Neurol. 2001; 248: 551–557.
33. Hunter A.J., Murray T.K., Jones J.A. et al. The cholinergic pharmacology of tetrahydroaminoacridine *in vivo* and *in vitro* // Brit. J. Pharmacol. 1989; 98: 79–86.
34. Ishii Y., Kojima J., Ikeda N., Kawashima K. Effect of NIK-247 on basal concentrations of extracellular acetylcholine in the cerebral cortex of conscious, freely moving rats // Jpn. J. Pharmacol. 1994; 66: 289–293.
35. Kaufer D.I. A case study in the treatment of dementia with Lewy bodies // Acta Neurol. Scand. 2004; 110: 73–76.
36. Kawas C.H. Early Alzheimer's disease // New Engl. J. Med. 2003; 349: 1056–1063.
37. Kawashima K., Sato A., Yoshizawa M. et al. Effects of the centrally acting cholinesterase inhibitors tetrahydroaminoacridine and E2020 on the basal concentration of extracellular acetylcholine in the hippocampus of freely moving rats // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1994; 350: 523–528.
38. 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.
39. Kojima J., Onodera K., Ozeki M., Nakayama K. Ipidacrine (NIK-247): A review of multiple mechanisms as an antidementia agent // CNS Drug Rev. 1998; 4: 247–259.
40. Kojima J., Sugawara Y., Obara S. NIK-247 blocks voltage-dependent ionic currents in crayfish axon // Jpn. J. Pharmacol. 1991; 57: 545–552.
41. Lopez O.L., Becker J.T., Wisniewski S. et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; 72: 310–314.
42. Mash D.C., Flynn D.D., Potter L.T. Loss of M2 muscarine receptors in the cerebral cortex in Alzheimer's disease and experimental cholinergic denervation // Science. 1985; 228: 1115–1117.
43. McKeith I.G. Dementia with Lewy bodies // Brit. J. Psychiatr. 2002; 180: 144–147.

44. Mitchell S.L. Extrapyramidal features in Alzheimer's disease // Age Ageing. 1999; 28: 401–409.
45. 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.
46. O'Brien J.T., Ballard C.G. Drugs for Alzheimer's disease. Cholinesterase inhibitors have passed NICE's hurdle // Brit. Med. J. 2001; 323: 123–124.
47. Orgogozo J.-M. Therapeutic Approaches in Alzheimer's Disease. /In: Alzheimer's Dementia. The 16th International Bayer Pharma Press Seminar. Paris, 1997; 34–42.
48. Overshott R., Burns A. A case study in the treatment of dementia with Lewy bodies. Invited comment // Acta Psychiatr. Scand. 2004; 110: 75–76.
49. Pendlebury W. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: the 970-61 study-tacrine efficacy and safety at higher doses. Updating of Alzheimer's Disease / Editors: M. Selmes et al. Illrd Annual Meeting Alzheimer Europe. Madrid: Alzheimer Espana, 1994; 107–117.
50. Traub M., Freedman S.B. The implication of current therapeutic approaches for the cholinergic hypothesis of dementia // Dementia. 1992; 3: 4: 189–192.
51. Ueki A., Miyoshi K. Effects of cholinergic drugs on learning impairment in ventral globus pallidus-lesioned rats // J. Neurol. Sci. 1989; 90: 1–21.
52. Uemura K., Yoshioka S., Surina-Baumgartner D. et al. Central nervous system-mediated hyperglycemic effects of NIK-247, a cholinesterase inhibitor, and MKC-231, a choline uptake enhancer, in rats // Jpn. J. Pharmacol. 1999; 79: 113–115.
53. Yamamoto T., Ohno M., Yatsugi S. et al. Nootropic candidates inhibit head-twitches induced by mescaline in mice // Jpn. J. Pharmacol. 1992; 59: 419–421.
54. Yoshida S., Suzuki N. Antiamnesic and cholinomimetic side-effects of the cholinesterase inhibitors, physostigmine, tacrine and NIK-247 in rats // Eur. J. Pharmacol. 1993; 250: 117–124.
55. Yoshida S., Nabeshima T., Kinbara K., Kameyama T. Effects of NIK-247 on CO-induced impairment of passive avoidance in mice // Eur. J. Pharmacol. 1992; 214: 247–252.

Случай многолетнего лечения хронической неонкологической боли трамаadolом

Л.П. Ананьева

Институт ревматологии РАМН

По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из основных причин – от 11 до 40 % – обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи. Особенно широко распространены среди взрослого населения хронические болевые синдромы в области опорно-двигательного аппарата. Хронические боли сопровождаются нарушением физиологических функций и психологическими проблемами и наносят огромный экономический ущерб обществу. В Европе потери, связанные с временной утратой трудоспособности при хронической боли, составляют 5 млрд. долларов ежегодно. Особенную озабоченность вызывают умеренные и сильные хронические боли, средняя частота которых в Европе достигает 19 %. Важно, что подавляющее большинство болеет длительно (более двух лет), а средняя продолжительность такого болевого синдрома составляет 7 лет [4]. При этом каждый пятый больной теряет работу, и у каждого пятого развивается депрессия, связанная с хронической болью.

В связи с огромным значением болевых синдромов в настоящее время боль расценивается как пя-

тый жизненно важный симптомом. Одновременно с пульсом, артериальным давлением, температурой и числом дыханий, необходимо измерять и боль. Для измерения интенсивности боли предлагается использовать 10-сантиметровую полоску (линейку) – так называемую визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), по которой сила боли определяется больным в миллиметрах от 0 – «нет боли» до 100 мм – «самая сильная боль». Условно боль менее 40 мм считают слабой, выше 40 мм – умеренной, боль на 70–100 мм считают сильной. Медицинские работники должны рассматривать случаи некупируемой боли как «красный флаг» [3]. Несмотря на усилия, предпринимаемые во всем мире для лучшего распознавания и адекватного лечения боли, имеется много данных, свидетельствующих о недостаточном лечении боли. В случае назначения анальгетика, недостаточного для устранения боли, последняя сохраняется и начинает быстро нарастать за счёт суммации болевых стимулов и перевозбуждения проводящих боль нервных структур, в результате формируется трудно устранимый хронический болевой синдром. Нелеченные и неправильно леченные боли всё ещё остаются значительной проблемой здравоохранения.

Согласно схеме фармакотерапии боли, предложенной ВОЗ, широко доступные неопиоидные анальгетические препараты – парацетамол, НПВП – достаточны для устранения слабой боли и в высоких дозах – для умеренной боли. При болях средней интенсивности показаны опиоиды, обладающие умеренным анальгетическим потенциалом – трамадол, кодеин. При сильных болях показаны сильные опиоиды – морфин, бупренорфин, фентанил. Неопиоидные анальгетики являются самыми распространенными средствами в борьбе с болью, но иногда использование даже максимальных доз НПВП не обеспечивает адекватную анальгезию, например, при сильной боли. Развитие известных побочных эффектов также осложняет применение НПВП. Такие руководящие организа-