

Т. С. Мищенко, В. Г. Деревецкая
ИПИДАКРИН (ИПИГРИКС) В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Т. С. Міщенко, В. Г. Деревецька
ІПІДАКРІН (ІПІГРІКС) У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

T. S. Mishchenko, V. G. Derevetska
IPIDAKRINE (IPIGRIKS) IN THE TREATMENT OF DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Данная статья посвящена изучению эффективности и безопасности препарата ипидакрин при различных заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Освещены основные фармакодинамические механизмы действия антихолинэстеразного препарата ипидакрин. Как показали проведенные исследования, ипидакрин характеризуется хорошей переносимостью, длительный прием не сопровождается возникновением серьезных осложнений и выраженных побочных эффектов. Таким образом, ипигрикс (ипидакрин) представляет собой эффективный препарат в комплексном лечении заболеваний как центральной, так и периферической нервной системы.

Ключевые слова: ипидакрин, антихолинэстеразный, эффективность, переносимость, безопасность

Дана стаття присвячена вивченню ефективності і безпеки препарату Іпідакрін при різних захворюваннях центральної і периферичної нервової системи. Висвітлено основні фармакодинамічні механізми дії антихолінэстеразного препарату іпідакрін. Як показали проведені дослідження, іпідакрін характеризується хорошою переносимістю, тривалий прийом не супроводжується виникненням серйозних ускладнень і виражених побічних ефектів. Таким чином, іпигрікс (іпідакрін) являє собою ефективний препарат у комплексному лікуванні захворювань як центральної, так і периферичної нервової системи.

Ключові слова: Іпідакрін, антихолінэстеразний, ефективність, переносимість, безпека

The article deals with investigations of efficacy and safety of ipidakrine in different diseases of the central and peripheral nervous system. The main pharmacodynamic mechanisms of action of an anticholinesterase medication, ipidakrine. The performed investigations have demonstrated that ipidakrine was well tolerated, its long-term use did not followed by substantial complications and manifested adverse events. Thus, ipigriks (ipidakrine) is an effective medication for integrated therapy of diseases both of central and peripheral nervous system.

Keywords: ipidakrin, anticholinesterase, efficiency, portability, and security

В последние десятилетия отмечается существенный рост неврологической заболеваемости во всем мире. По данным ВОЗ, на планете проживает более 1 млрд человек с заболеваниями нервной системы [1]. Удельный вес неврологической заболеваемости в странах с высоким доходом составляет 10,9 %, в странах со средним доходом — 6,7—8,7 %, с низким доходом — 4,5 %. Смертность вследствие этой патологии составляет 12 % в структуре общей смертности населения планеты. Неврологические заболевания ложатся тяжелым бременем на общество. Только в странах европейского союза стоимость лечения, реабилитации больных с неврологической патологией составляет 139 млрд евро [2].

Как и в других странах мира, в Украине отмечается увеличение распространенности неврологических заболеваний. По данным официальной статистики МЗ Украины, на 01.01.2014 в Украине зарегистрировано 4 813 287 больных с различными формами неврологических заболеваний, что на 100 тыс. населения составляет 12 821,3. Это означает, что около 12 % населения страны имеют неврологическую патологию [3]. По сравнению с 2003 годом прирост числа зарегистрированных неврологических больных на 100 тыс. населения составил 8,9 %, а за последние 10 лет количество больных с этой патологией в нашей стране увеличилось почти вдвое. Основными причинами роста количества больных в Украине с неврологической патологией являются интенсивное воздействие факторов риска на население (старение населения, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нерациональное питание, гиподинамия, избыточная масса тела, хронический стресс, высокий уровень травматизма, неблагоприятная экологическая ситуация и др.). Растущая распростра-

ненность среди населения инфекционных и вирусных заболеваний, распространение иммунной недостаточности и алергизации способствуют росту количества воспалительных и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Большая доступность современных методов диагностики, и в первую очередь нейровизуализации, также влияет на выявление больных с патологией нервной системы.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее время в диагностике и лечении заболеваний нервной системы, все же высокой остается инвалидизация и смертность вследствие них. Так, в Украине 15—16 % смертности населения страны обусловлено патологией нервной системы. Поэтому идет поиск новых лекарственных препаратов, активно проводятся исследования «старых» препаратов, доказывающие их эффективность и безопасность при различных заболеваниях. Одним из уже известных и хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике является препарат ипидакрин (Ипигрикс). Ипидакрин был синтезирован в СССР под названием амиридин [4]. В 1988 г. ипидакрин был разрешен к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы, а в 1990 г. — для лечения болезни Альцгеймера. С того времени было выполнено много исследований по эффективности и безопасности ипидакрина в лечении заболеваний нервной системы.

Ипидакрин относится к группе антихолинэстеразных препаратов. Механизм действия антихолинэстеразных препаратов связан с блокадой ферментов, разрушающих ацетилхолин внутри синаптической щели. В настоящее время существует широкий спектр препаратов с антихолинэстеразным действием. Они различаются активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих

своєх, токсичністю. Так, галантамин, ривастигмін і донепезил добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр і використовуються для лікування когнітивної дисфункції. Прозерин, оксазил і калімін діють периферично [5]. В отличие от других препаратов этой группы, ипидакрин, благодаря оригинальному механизму, обладает как центральным, так и периферическим эффектами и имеет меньше побочных эффектов [6]. Показано влияние ипидакрин не только на ацетилхолинергическую систему, но также ГАМК-ергическую систему [7]. Имеются исследования, подтверждающие его способность влиять на процессы пластичности.

Основными показаниями для назначения ипидакрин в клинической практике, учитывая способность ингибировать ацетилхолинэстеразу, являются сосудистые когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера. Ипидакрин быстро поступает в головной мозг, накапливается преимущественно в коре больших полушарий и гиппокампе. Именно эти структуры наиболее подвержены поражению при болезни Альцгеймера. Описан дозозависимый характер этого воздействия [8, 9]. К настоящему времени также имеются результаты нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых было показано положительное влияние ипидакрин на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, с дисциркуляторной энцефалопатией, в восстановительном периоде мозгового инсульта. Эффективность ипидакрин в лечении сосудистых когнитивных нарушений различной степени выраженности была изучена на кафедре нервных болезней Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова. В работах Захарова В. В., Дамулина И. В. описано положительное влияние ипидакрин в лечении больных деменцией. Так, в работе Захарова В. В. проведено исследование на 41 пациенте с сосудистыми когнитивными нарушениями разной степени выраженности. Проведенное исследование подтвердило клиническую эффективность ипидакрин у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Полученные результаты показали, что терапия ипидакрином способствует уменьшению выраженности нарушений как у больных с сосудистой, так и смешанной деменцией, а также у больных с менее тяжелыми когнитивными нарушениями. На фоне терапии ипидакрином наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, концентрации, психической активности, абстрактного мышления и конструктивных способностей. При этом наиболее значительные изменения происходили в начале терапии: максимальный регресс когнитивных расстройств отмечался в первые три месяца. Достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, в ряде случаев несколько увеличиваясь по выраженности к концу 6 месяца. Был сделан вывод о том, что ипидакрин может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике у пациентов, в том числе и пожилого возраста, с сосудистыми когнитивными нарушениями различной степени выраженности [10].

Влияние ипидакрин в терапии когнитивных нарушений у постинсультных больных было проведено на базе ГУ ИНПН НАМН Украины. Было обследовано и пролечено 49 больных с перенесенным ишемическим инсультом и когнитивными нарушениями. Все пациенты получали ипидакрин по схеме: 0,5 % раствора по 1 мл в/м 10 дней

с последующим переходом на таблетки — по 2 таблетки (40 мг) 2 раза в сутки. Длительность лечения составила 12 недель (3 месяца). Выбранная длительность курса терапии объяснялась опытом предшествующих наблюдений и исследований ипидакрин при когнитивных расстройствах. Эффективность терапии оценивалась до начала лечения и после 3 месяцев лечения. Проведенное исследование показало эффективность ипидакрин в лечении когнитивных нарушений у постинсультных больных [11].

В работах А. А. Козелкина показана эффективность применения препарата ипидакрин у больных с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде на 276 больных [12]. Исследования показали, что применение ипидакрин в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта повышает эффективность проводимых комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий. Ипидакрин положительно влияет на восстановление двигательных нарушений и бульбарного синдрома у больных с мозговым ишемическим инсультом, что обусловлено улучшением передачи возбуждения в холинергических нейронах, блокадой калиевой проницаемости и ингибированием холинэстеразы. Ипидакрин более эффективен при лечении больных с вертебробазилярными дисгемиями по сравнению с каротидными. Авторы показали целесообразность применения ипидакрин с первых дней мозгового ишемического инсульта, что существенно влияет на степень и темпы восстановления неврологических расстройств. Отмечена более выраженная эффективность ипидакрин в суточной дозе 60—80 мг (1 таблетка 3—4 раза) в сочетании с прозерин у больных с мозговыми ишемическими инсультами. Наиболее эффективная схема применения ипидакрин — по 20 мг 3—4 раза в сутки с прозерин в дозе 0,5 мл 2 раза в сутки на протяжении 3—4 недель.

В работах Мищенко Т. С. и Козелкиной С. А. [13] были представлены данные об эффективности и переносимости препарата ипидакрин у больных с внутримозговыми гемorragиями на фоне комплексного лечения. Проведенные исследования показали, что использование препарата ипидакрин способствует улучшению восстановления двигательных нарушений и повышению уровня самообслуживания в процессе лечения в остром периоде внутримозговых гемorragий подкорковой локализации (ВМГПЛ). Регресс афатических расстройств у больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания более выраженный на фоне комплексной терапии с применением препарата ипидакрин. Авторы показали, что раннее назначение ипидакрин в комплексной и восстановительной терапии способствует регрессу двигательных и речевых расстройств у больных с внутримозговыми гемorragиями.

В России и Украине были выполнены исследования по применению препарата ипидакрин у больных при черепно-мозговой травме (ЧМТ). В работе Черный В. И. показана эффективность применения препарата в остром восстановительном периоде после перенесенной тяжелой ЧМТ, проведенной на 31 пациенте [14]. Результаты исследований показали, что его применение способствует скорейшему выходу из коматозного состояния.

На базе центра нервно-мышечной патологии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН под руко-

водством Гехта Б. М. были проведены исследования по применению ипидакрина у больных с миастенией. Результаты исследований показали, что ипидакрин является эффективным препаратом, обладающим сложным разносторонним действием, в котором блокада калиевой проницаемости мембраны играет определяющую роль, а ингибирование холинэстеразы — дополнительную, второстепенную. Обладая слабым антихолинэстеразным действием, он оказывает влияние на секрецию ацетилхолина, улучшает функциональное состояние нервно-мышечной передачи, уменьшает двигательные расстройства, чем привлекает особое внимание для лечения больных с различными полиневропатиями, миастенией и миастеническим синдромом Ламберта — Итона. В результате клинико-нейрофизиологического исследования доказано благоприятное действие препарата на проведение возбуждения и способность улучшать сократительные свойства мышцы [15].

Кроме того был проведен ряд исследований, которые показали эффективность включения ипидакрина в комплекс лечения заболеваний периферической нервной системы. В исследовании, проведенном на кафедре неврологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, отмечена эффективность назначения ипидакрина в дозе 60 мг/сут в течение 6 недель больным с диабетической полиневропатией [16]. Хорошие результаты применения ипидакрина были получены при лечении 40 больных с невропатиями лучевого нерва, радикулопатиями и полиневропатиями [17]. Положительные эффекты были получены при исследованиях с применением ипидакрина при дистальных симметричных сенсомоторных диабетических полиневропатиях. Отдельно освещен вопрос о применении ипидакрина у больных с невропатией лицевого нерва, обусловленной компрессионно-ишемическим процессом в области фаллопиевого канала. Показана хорошая эффективность и переносимость ипидакрина начиная с первых дней применения в сравнении с прозеринном. На фоне приема ипидакрина увеличивался процент больных с полным восстановлением функций лицевого нерва, уменьшались сроки регресса пареза мимических мышц не было отмечено появлений мышечных контрактур. Авторы рекомендуют назначать ипидакрин с первых дней лечения.

Назначение ипидакрина больным с невропатиями конечностей в дополнение к сосудистой терапии и назначению витаминов группы В в дозе 40—80 мг/сут позволило сократить длительность восстановительного периода в среднем на $6,7 \pm 2,1$ дня [18]. Увеличивалась доля пациентов с наиболее полным восстановлением нарушенных функций. При своевременно начатом лечении эффект был отмечен к 14—19-му дню [18, 19]. Ряд авторов при длительном применении ипидакрина отмечает повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам.

Также есть опыт применения ипидакрина в терапии демиелинизирующих и аксональных полиневропатиях у детей [20]. В результате проведенного исследования детей с демиелинизирующими и аксональными полиневропатиями различной этиологии препаратом ипидакрин получены данные о его эффективности как препарата, который способствовал улучшению нервно-мышечной проводимости и более быстрому восстановлению дви-

гательных функций у больных с приобретенными полиневропатиями и замедлению развития патологического процесса у больных с наследственными формами полиневропатий (невральная амиотрофия Шарко — Мари и болезнь Рефсума).

Имеется опыт применения ипидакрина в терапии нервно-мышечных заболеваний и заболеваний, сопровождающихся периферическими парезами у детей [21]. Исследование проведено на базе Донецкого ГМУ на 30 больных. В результате получены данные об эффективности ипидакрина как препарата, который способствует улучшению нервно-мышечной проводимости и увеличению сократительной способности мышц. Препарат способствует быстрому восстановлению двигательных функций у больных с плексоневропатиями, посттравматическими невропатиями и способствует замедлению развития патологического процесса при нервно-мышечных заболеваниях.

Как показали проведенные исследования, ипидакрин характеризуется хорошей переносимостью, что выгодно отличает его от других ингибиторов ацетилхолинэстеразы, длительный прием не сопровождается возникновением серьезных осложнений и выраженных побочных эффектов. Побочные явления встречаются редко, носят дозозависимый характер и такие же, как при использовании других ингибиторов ацетилхолинэстеразы [19, 21].

Таким образом, Ипигрикс представляет собой эффективный препарат в комплексном лечении заболеваний как центральной, так и периферической нервной системы. Не так давно препарат Ипигрикс выпускаемый АС «Гриндекс», появился на рынке Украины. Он зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат. А экономическая доступность позволяет широко применять его в клинической практике невролога, семейного врача.

Список литературы

1. WHO. World Health Report 2010. Geneva: World Health Organization, 2010. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : www.who.int/gho/publications/world_health.../EN_WHS10_Full.pdf
2. Yoshizawa M Основные проблемы неврологии: всеобщий призыв к действию / М. Yoshizawa, К. Kawashima // *Lancet Neurol*. — 2011; 10 (9): 773.
3. Стан неврологічної служби України в 2013 р. / [Хобзей М. К., Зінченко О. М., Голубчіков Н. В., Міщенко Т. С.]. — Харків : ДУ ІНПН НАМН, 2014. — 25 с.
4. Гаврилова С. И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности / С. И. Гаврилова // *Consilium Medicum*. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 142—149.
5. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы / [Е. А. Катунина, О. В. Аванесова, О. Р. Пестовская и др.] // *Фарматека*. — 2009. — № 15. — С. 52—55.
6. Дамулин И. В. Использование ипидакрина (аксамона) в неврологической практике / И. В. Дамулин // *Трудный пациент*. — 2007. — № 11. — Т. 5. — С. 15—20.
7. Nabeshima T. Effects of the novel compound NIK-247 on impairment of passive avoidance response in mice / Nabeshima T., Yoshida S., Nabeshima T. // *Eur. J. Pharmacol*. — 1988; 154: 263—269.
8. Effects of the centrally acting cholinesterase inhibitors tetrahydroaminoacridine and E2020 on the basal concentration of extracellular acetylcholine in the hippocampus of freely moving rats / [Kawashima K., Sato A., Yoshizawa M. et. al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol*. — 1994; 350: 523—528.
9. Kojima J. NIK-247 induces long-term potentiation of synaptic transmission in the CA 1 region of rat hippocampal slices through M2 muscarinic receptors / J. Kojima, K. Onodera // *Gen. Pharmacol*. — 1998; 31(2): 297—300.

10. Захаров В. В. Опыт применения ипидакрина в лечении сосудистых когнитивных нарушений / В. В. Захаров, М. С. Головка // Ліки України. — 2009. — № 2(128). — С. 97—101.

11. Мищенко Т. С. Нейромидин в терапии когнитивных нарушений у постинсультных больных / Мищенко Т. С., Шестопалова Л. Ф., Мищенко В. Н. // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16, вип. 3(56). — С. 12—15.

12. Козелкин А. А. Опыт применения препарата нейромидин у больных с ишемическими инсультами в остром и раннем восстановительном периодах / Козелкин А. А., Сикорская М. В., Козелкина С. А. // Там само. — 2004. — Т. 12, вип. 2 (39). — С. 12—14.

13. Мищенко Т. С. Динамика очаговых расстройств у больных с внутримозговыми гемorragиями подкорковой локализации на фоне комплексного лечения / Мищенко Т. С., С. А. Козелкина // Там само. — 2006. — Т. 14, вип. 2 (47). — С. 21—24.

14. Черний В. И. Черепно-мозговая травма и церебропротекция: нейромидин в аспекте доказательной медицины / Черний В. И., Островая Т. В., Андропова И. А. // Медицина неотложных состояний. — 2008. — 2(15). — С. 99—106.

15. Гехт Б. М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата / Б. М. Гехт. // Доктор Ру: Журнал современной медицины. — 2003. — № 2. — С. 3—5.

16. Нейромидин в лечении диабетической невропатии / [Строков И. А., Зиновьева О. Е., Баринов А. Н. и др.] // Неврологический журнал. — 2007. — № 6. — С. 52—55.

17. Прихожан В. М. Поражение нервной системы при сахарном диабете / В. М. Прихожан. — М.: Медицина, 1981. — 296 с.

18. Парпалей И. А. Применение нейромидина в комплексной терапии заболеваний периферической нервной системы / И. А. Парпалей, Ю. И. Головченко // Український вісник психоневрології. — 2003. — Т. 11, вип. 1 (34). — С. 59—63.

19. Санадзе А. Г. Применение нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы / Санадзе А. Г., Касаткина Л. Ф., Самойлов М. И. // Атмосфера. Нервные болезни. — 2003. — № 3. — С. 17—18.

20. Нейромидин в терапии демиелинизирующих и аксональных полиневропатий у детей / [Евтушенко С. К., Силенко Л. З., Голубева И. Н. и др.]. В сб.: Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых: материалы международной науч.-практ. конф. (под ред. проф. С. К. Евтушенко), 2—3 октября 2003 г. Святогорск. — С. 331—334.

21. Нейромидин в терапии нейромышечных заболеваний и заболеваний, сопровождающихся периферическими парезами у детей / Евтушенко О. С., Шаймурзин М. Р., Евтушенко И. С. и др.] // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 5(21). — С. 84—87.

Надійшла до редакції 26.08.2014 р.

МИЩЕНКО Тамара Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ ИНПН НАМН Украины), г. Харьков; e-mail: mishchenko11@ukr.net

ДЕРЕВЕЦКАЯ Виктория Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ ИНПН НАМН Украины, г. Харьков

MISHCHENKO Tamara Serhiivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Vessels Pathology of Brain of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine" (SI "INPN of NAMS of Ukraine"), Kharkiv; e-mail: mishchenko11@ukr.net

DEREVETSKA Viktoriia Gennadiivna, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Vessels Pathology of Brain of the SI "INPN of NAMS of Ukraine", Kharkiv