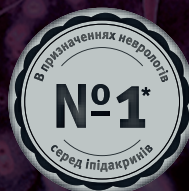


# Нейромідин®

Іпідакрин

Нервові волокна відновлюються

РЕГЕНЕРАЦІЯ  
РЕІННЕРВАЦІЯ  
РЕАБІЛІТАЦІЯ



## Нейромідин® з подвійним патогенетичним механізмом дії<sup>1-3</sup>:

- ✓ прискорює відновлення уражених корінців та нервів;
- ✓ стимулює проведення нервового імпульсу;
- ✓ знижує інтенсивність больового синдрому.

\*Джерело: Proxima, Rx test, Q1-3 2022 data

1. Дамулін І.В., Живолупов С.А. зі співавторів. (2016) Нейромідин у клінічній практиці. 2-ге вид., перероб. і доп. М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство», 60 с.
2. Живолупов С.А., Самарцев І.М. (2010) Центральні механізми терапевтичної ефективності нейромідину в лікуванні травматичних уражень периферичної нервової системи. Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова, 110(3): 25–30.
3. Самарцев І.М., Живолупов С.А., Воробйова М.М., Паршин М.С., Назмудінов Р.З. (2010) Оптимізація диференціальної діагностики та терапії вертеброгенної шийної радикулопатії (дослідження ШЕРПА). Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова, 120(9): 37–46.

### СКРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)

**Діюча речовина.** Іпідакрин гідрохлорид. Нейромідин® 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій: 1 мл розчину для ін'єкцій (одна ампула) містить 5 мг іпідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину; Нейромідин® 15 мг/мл, розчин для ін'єкцій (одна ампула) містить 15 мг іпідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметики, антихолінестеразні засоби. Код АТХ N07A. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи: моно- і полінейропатія, полірадикулопатія, міастенія та міастенічний синдром різної етіології; захворювання центральної нервової системи (ЦНС): бульбарні паралічі і парези; відновний період органічних уражень ЦНС, які супроводжуються руховими порушеннями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибулярні розлади, механічна непрохідність кишечника і сечовивідних шляхів, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування грудьми. **Побічні реакції.** Порушення з боку серцевої діяльності: підсилене серцебиття, брадикардія. Порушення з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість (після приймання високих доз). Порушення з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння: підсилене виділення секрету бронхів, бронхоспазм. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: підсилене слиновиділення, нудота; після застосування високих доз – блювання. Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: підсилене потовиділення; алергічні реакції, зокрема кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Порушення з боку репродуктивної системи: підвищення тону матки. Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язові судороги (при застосуванні високих доз). Загальні порушення та реакції в місці введення: слабкість (після застосування високих доз). (Розділ скорочено, для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.) **Фармакологічні властивості.** Фармакологічна дія препарату Нейромідин® ґрунтується на комбінації двох механізмів дії: блокада калієвих каналів мембрани нейронів і м'язових клітин; оборотне інгібування холінестерази в синапсах. Нейромідин® посилює дію на гладкі м'язи не лише ацетилхоліну, але й адреналіну, серотоніну, гістаміну, окситоцину. Нейромідин® проявляє такі виражені фармакологічні ефекти: відновлює і стимулює проведення імпульсу в нервовій системі та нервово-м'язову передачу; посилює скорочувальність гладком'язових органів під впливом усіх antagonistів ацетилхолінових, адреналінових, серотонінових, гістамінових і окситоцинових рецепторів; за винятком калію хлориду, поліпшує пам'ять, гальмує програвідаційний розвиток дитини; відновлює проведення імпульсу в периферичній нервовій системі, порушеного внаслідок впливу різних чинників, таких як травма, запалення, дії місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду, токсинів тощо; помірно стимулює ЦНС в комбінації з препаратами, що проявляють седативні ефекти; проявляє анагетичний ефект; проявляє антиаритмічний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** AT «Олайнфарм»/JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: вул. Рупніці, 5, Олайн LV-2114, Латвія/5 Rūpnīcu Street, Olaine LV-2114, Latvia.

### СКРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)

**Діюча речовина.** Іпідакрин. 1 таблетка містить іпідакрин гідрохлориду 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметики, антихолінестеразні засоби. Код АТХ N07A. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи (нейропатії, неврити, поліневрити й полінейропатії, мієлополірадикулоневрити), міастенія та міастенічний синдром різної етіології; бульбарні паралічі й парези; порушення пам'яті різної етіології (хвороба Альцгеймера та інші форми старечого порушення розумової діяльності); затримка розумового розвитку в дітей, відновлювальний період органічних уражень ЦНС, що супроводжуються руховими порушеннями; у комплексній терапії розсіяного склерозу та інших форм демієлінізуючих захворювань нервової системи; атонія кишечника. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину та до інших компонентів препарату, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибулярні розлади, механічна непрохідність кишечника і сечовивідних шляхів, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування грудьми. **Побічні реакції.** З боку серця: часто – серцебиття, брадикардія, біль за грудною. З боку нервової системи: нечасто (після використання високих доз) – запаморочення, головний біль, сонливість, загальна слабкість, м'язові судороги. З боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння: нечасто – підвищення виділення бронхіального секрету, бронхоспазм. З боку шлунково-кишкового тракту: часто – слиновиділення, нудота. З боку шкіри й підшкірних тканин: часто – посилене потовиділення, нечасто – після прийому високих доз можливі алергічні реакції, зокрема кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання. З боку репродуктивної системи: підвищення тону матки. (Розділ скорочено, для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.) **Фармакологічні властивості.** Нейромідин® – це препарат, що має біологічно вигідну комбінацію двох молекулярних ефектів: блокада калієвої проникності мембрани та інгібування холінестерази. При цьому блокада калієвої проникності мембрани відіграє вирішальну роль. Нейромідин® посилює вплив ацетилхоліну, адреналіну, серотоніну, гістаміну, окситоцину на гладкі м'язи. Нейромідин® проявляє такі виражені фармакологічні ефекти: стимуляція і відновлення нервово-м'язової передачі; відновлення проведення імпульсу в периферичній нервовій системі після її блокади різними агентами (травма, запалення, дії місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду, токсинів тощо); посилення скорочувальності гладком'язових органів; специфічна помірна стимуляція ЦНС з окремими проявами седативного ефекту; покращення пам'яті та здатності до навчання; анагетичний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** AT «Олайнфарм»/JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: вул. Рупніці, 5, Олайн LV-2114, Латвія/5 Rūpnīcu Street, Olaine LV-2114, Latvia.

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених винятково для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або в якості індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. Якщо виникла підозра на побічні реакції, із запитаннями щодо якості та помилки під час застосування лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що стосуються викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: вул. Симферопольська, 13, кабінет 211, м. Київ 02096, Україна; тел.: +380 (93) 631-22-96, ел. пошта: dmytro.savchenko@insuria.com. Запитання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте за адресою:

Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», просп. В. Лобановського, 119х, офіс 34, м. Київ, 03039.

Neimidin301202202UA



OlainFarm

# Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: від різноманіття шляхів патогенезу — до мультимодальної фармакотерапії

С.Г. Бурчинський, В.О. Холін

Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

**Анотація.** У статті описано вплив хронічного стресу на розвиток психосоматичної, цереброваскулярної патології, неврозів, порушень мозкового кровообігу, хронічної ішемії головного мозку. Тривалий спазм мозкових судин, мікроциркуляторні порушення та ендотеліальна дисфункція лежать в основі розвитку когнітивної дисфункції і найбільш тяжкої її форми — судинної деменції. Наведено основні групи симптомів, особливості клінічного перебігу та базові положення, що лежать в основі вибору фармакотерапії при судинній деменції. Серед нечисленного арсеналу препаратів — прямих активаторів холінергічних процесів у центральній нервовій системі особливу увагу як інструмент комплексної мультимодальної холінергічної та мембранопротекторної терапії викликає іпідакрин (Нейромідин®). В основі дії препарату — своєрідна фармакологічна комбінація — блокада калієвих мембранних каналів та інгібування ацетилхолінестерази. Нейромідин® чинить комплексну полікомпонентну дію щодо проведення збудження в холінергічних синапсах центральної нервової системи. Подальше накопичення досвіду застосування цього препарату при деменції різного генезу, зокрема судинній деменції, дозволить уточнити клініко-фармакологічний спектр ефективності зазначеного препарату та розширити практичну сферу його застосування, особливо в умовах дії хронічного стресу, що став сьогодні одним із провідних факторів розвитку багатьох форм цереброваскулярної патології.

**Ключові слова:** стрес, цереброваскулярна патологія, судинна деменція, Нейромідин®.

Вплив хронічного стресу на організм та його роль у розвитку різних форм патології сьогодні є однією з провідних проблем сучасного суспільства як у медичному, так і в медико-соціальному плані, що безпосередньо торкається сфери професійної діяльності різних фахівців — неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів, а також лікарів-інтерністів широкого профілю, в тому числі сімейних лікарів. Особливе місце приділяють впливу хронічного стресу в патогенезі так званих хвороб цивілізації — психосоматичної та цереброваскулярної патології (ЦВП), а також неврозів [1–3]. Поєднує зазначені форми патології первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації головного мозку — від молекулярного до системного з подальшим розвитком дисрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу.

Щодо ЦВП, то саме впливу хронічного стресу на патогенез цих захворювань приділяється недостатньо уваги порівняно з роллю атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, способу життя, спадковості тощо. Разом з тим стрес, особливо хронічний, є одним із ключових чинників розвитку різних форм порушень мозкового кровообігу. При цьому важливо підкреслити, що більшість (до 90%) випадків судинних захворювань ЦНС належить саме до хронічних порушень мозкового кровообігу або хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ).

Тривалий спазм мозкових судин, мікроциркуляторні порушення та ендотеліальна дисфункція лежать в основі одного з провідних клінічних синдромів при ХІГМ — когнітивної дисфункції і найбільш тяжкої її форми — судинної деменції (СД).

СД становить близько 20% усіх випадків деменції у світі [4] і є 2-ю за частотою причиною розвитку слабоумства після хвороби Альцгеймера (ХА). Тривалість життя при СД суттєво нижча, ніж навіть при ХА:  $\frac{2}{3}$  хворих на СД помирають протягом 3 років після встановлення діагнозу [5].

Необхідно підкреслити, що в Україні саме СД є найбільш поширеною формою деменції — на її частку припадає 42% усіх випадків [6], що пов'язане з високою частотою ЦВП та меншою тривалістю життя порівняно з розвиненими країнами, тобто значна частина населення України просто не доживає до віку маніфестації ХА. При цьому темпи зростання захворюваності на СД також вельми вражають — в середньому на 40% за 5 років [4], хоча слід зазначити, що в досить значній кількості випадків при СД виявляють тією чи іншою мірою і нейродегенеративний компонент, тому в клінічній практиці нерідко відмічають не ізольовані судинні, а змішані форми деменції [5]. Саме тому судинні когнітивні порушення на фоні церебрального атеросклерозу та/або артеріальної гіпертензії привертають до себе особливу увагу з точки зору профілактики їх прогресування до рівня СД, що є сьогодні однією з провідних медико-соціальних задач [7, 8].

Таким чином, актуальність проблеми СД визначається як її поширеністю, так і соціально-економічними наслідками для суспільства, оскільки це захворювання без відповідного лікування досить швидко призводить до інвалідизації хворих.

Слід зазначити, що хронічний стрес є важливим чинником розвитку СД, але безпосередніми етіологічними факторами розвитку цієї патології є інсульт та ХІГМ, а провідними факторами ризику при цьому виступають артеріальна гіпертензія та атеросклероз судин головного мозку [3, 6]. При цьому постінсультна деменція характери-

зується досить швидким розвитком, а в результаті хронічного порушення мозкового кровообігу і дисциркуляторної енцефалопатії виникає, як правило, так звана мультиінфарктна деменція (переважно при формуванні вогнищ інфаркту на кірковому рівні) або субкортикальна деменція (при ураженні головного мозку та підкіркових ядер). Важливим патогенетичним механізмом розвитку дементних проявів є роз'єднання кіркових та підкіркових структур внаслідок ураження відповідних провідних шляхів.

Клінічно СД характеризується двома основними групами симптомів: когнітивними та вогнищевими неврологічними порушеннями. Типові когнітивні розлади виявляють у вигляді ослаблення пам'яті, порушення уваги, психомоторної загальмованості, іноді разом із різними формами афазії. Неврологічні симптоми визначаються пірамідним, псевдобульбарним, мозочковим синдромами. Часто відзначають супутні афективні розлади у вигляді депресії різного ступеня вираженості [9, 10].

Для клінічного перебігу СД характерне чергування періодів прогресування та стабілізації стану. Саме остання обставина в поєднанні з наявністю неврологічної симптоматики є основним диференційно-діагностичним критерієм, що дозволяє відокремити судинні форми деменції від ХА. Для останньої, як відомо, типовий неухильно прогресуючий, прогресивний перебіг з домінуванням когнітивних, афективних, а пізніше — і психотичних проявів.

Своєчасна комплексна фармакотерапія є запорукою успіху лікувальної стратегії при СД, оскільки саме на початкових стадіях захворювання шанси на ефективну корекцію клінічної симптоматики та суттєве гальмування розвитку тяжких порушень функцій головного мозку значно вищі.

У фармакотерапії СД можна виділити 4 важливі складові:

- 1) антигіпертензивна терапія;
- 2) антикоагулянтна та антитромботична терапія;
- 3) нейрометаболічна та нейромедіаторна нейропротекторна терапія;
- 4) психотропна терапія, спрямована на корекцію супутніх афективних та поведінкових розладів.

Перші дві зі згаданих складових спрямовані на боротьбу з факторами ризику розвитку ішемії головного мозку та формування вогнищевих інфарктів — підвищеними артеріальним тиском та тромботворенням. Схеми застосування відповідних засобів досить добре розроблені [8, 11]. Також широко використовують схеми призначення психотропних засобів — антидепресантів та нейролептиків — у лікуванні афективної та поведінкової симптоматики [12]. Разом з тим стратегія адекватної нейрометаболічної та нейромедіаторної терапії — нейропротекції, особливо щодо холінергічних нейронів — основної мішені нейрональної дегенерації та патогенетичної основи когнітивної дисфункції та синдрому недоумства — в цілому залишається недостатньо розробленою. Багато в чому це пов'язано, на відміну від ХА, з недооцінкою ролі ураження холінергічної медіації в патогенезі СД, а також з нерідкісним розглядом СД у руслі традиційного ангіоневрологічного підходу з акцентом на антигіпертензивній та вазотропній фармакотерапії.

Разом з тим на сьогодні вже є аксіомами три базові положення, що лежать в основі вибору відповідного інструменту холінергічної терапії при СД:

- 1) пріоритетність зниження холінергічних процесів у механізмах старіння нейромедіаторних систем та ЦНС у цілому;

- 2) визнання важливості холінергічної дисфункції в ішемічному ушкодженні нейрональних структур;

- 3) значення іонних мембранних механізмів у холінергічній нейрональній дегенерації [5, 13–16].

Відомо, що холінергічні нейрони є ланкою нейромедіації, найбільш чутливою як до вікових змін, так і до ішемії [16], і що саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС і вторинного залучення моноамінергічних, глутаматергічної та пептидергічних систем у патогенезі когнітивної дисфункції, а також основою подальшого прогресування когнітивного дефіциту [5]. Стосовно СД ураження холінергічних нейронів внаслідок ХІГМ відмічають на всіх рівнях структурно-функціональної організації ЦНС, але насамперед — на рівні біосинтезу ацетилхоліну (АХ) (зниження активності ферменту холінацетилтрансферази) на тлі активації ферменту катаболізму АХ — ацетилхолінестерази (АХЕ), що служить ключовим фактором розвитку холінергічної нейродегенерації [17, 18]. Провідну роль у згаданій нейродегенерації відіграє зниження активності ацетилхолінозалежного біосинтезу мембранних фосфоліпідів, що призводить до порушення структурно-функціональних характеристик нейрональних мембран, їх проникності для іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та  $\text{Ca}^{2+}$ , активації вільнорадикальних процесів та реакцій апоптозу [18, 19].

Таким чином, стає очевидним, що в рамках реалізації стратегії нейропротекції при СД основне місце має належати специфічній холінергічній фармакотерапії, спрямованій на запобігання формуванню згаданих нейромедіаторних (системних) та нейрональних (клітинних) порушень, пов'язаних з дефіцитом АХ.

Однією з найбільш популярних лікувальних стратегій такого роду наразі є застосування селективних інгібіторів АХЕ (іАХЕ) (донепезил, ривастигмін, галантамін). Незважаючи на значну клінічну ефективність у ряді випадків, вони мають досить широкий перелік потенційно небезпечних побічних ефектів (психопатологічні розлади, порушення провідності міокарда, аритмія, інсомнія, порушення функції шлунково-кишкового тракту та ін.) [20], що суттєво обмежує можливості їх застосування у пацієнтів похилого та старечого віку, особливо за наявності супутньої патології. Крім того, на відміну від ХА, саме у фармакотерапії СД іАХЕ виявляються набагато менш ефективними [21, 22]. До того ж іАХЕ мають досить вузький механізм дії, що не дозволяє говорити про них як про нейропротектори у класичному розумінні цього терміну.

У результаті серед нечисленного арсеналу препаратів — прямих активаторів холінергічних процесів у ЦНС особливу увагу як інструмент комплексної мультимодальної холінергічної та мембранопротекторної терапії викликає іпідакрин (Нейромідин®).

Нейромідин® — препарат із групи похідних амінопіридину. Це єдиний препарат, який діє на всі ланки в ланцюзі процесів, що забезпечують проведення збудження в ЦНС, і при цьому активно проникає через гематоенцефалічний бар'єр. До того ж він безпечний при тривалому застосуванні. Спектр його фармакологічної активності характеризується наявністю унікальної комплексної дії, виключно важливої з погляду фармакотерапії сенільної деменції [23, 24].

В основі дії препарату Нейромідин® — своєрідна фармакологічна комбінація — блокада калієвих мембранних каналів та інгібування АХЕ.

Як відомо, іони  $\text{K}^+$  відіграють провідну роль у реалізації процесу збудження. Після досягнення деполяриза-



ції мембрани посилюється транспорт іонів  $K^+$  з клітини назовні і, тим самим, забезпечується процес реполяризації. Таким чином, при блокаді калієвих каналів під дією препарату значно подовжується тривалість потенціалу дії (за рахунок реполяризаційної фази) і, відповідно, активації іннервованих клітин. До того ж Нейромідин® має вибірково селективність щодо калієвих каналів, а саме: впливає на затриманий калієвий тік, до того ж його блокувальна дія характеризується значною тривалістю, в той час як, наприклад, 4-амінопіридин блокує різні типи калієвих каналів, причому цей ефект є нестійким та швидкоплинним. Нейромідин® також, хоча й значно меншою мірою, інгібує і натрієву проникність мембрани, з чим, можливо, пов'язані наявні у цього засобу деякі седативні та анальгезивні властивості, які доповнюють і розширюють фармакологічний спектр дії препарату.

Інший провідний ефект препарату Нейромідин® — пригнічення активності АХЕ. Сила антиацетилхолінестеразної дії препарату *in vitro* може бути зіставною з найпотужнішими антиацетилхолінестеразними засобами — фізостигміном та неостигміном. Але *in vivo* ця активність препарату Нейромідин® значно нижча, ніж у зазначених засобів, завдяки особливостям його впливу на фермент, а саме реакції не з активним центром молекули АХЕ, як у фізостигміну, а з ферментсубстратним комплексом. При цьому сила антиацетилхолінестеразного ефекту препарату є цілком достатньою для реалізації клінічно значущої антиацетилхолінестеразної дії, але можливість розвитку небажаних побічних проявів та ризику передозування значно знижується.

Крім того, дуже важливою властивістю препарату Нейромідин® є його виражений інгібуючий вплив щодо іншого ацетилхолінруйнівного ферменту — бутирилхолінестерази (БХЕ) [24]. Якщо в нормі цей фермент бере участь у регуляції обміну АХ в головному мозку незначною мірою, то при деменції відзначають майже двократне підвищення його концентрації в ЦНС. За сучасними уявленнями, БХЕ відіграє важливу роль у формуванні снільних амілоїдних бляшок — основного нейроморфологічного субстрату ХА, а лікувальну стратегію, спрямовану на блокаду активності БХЕ, розглядають як один із найперспективніших напрямків фармакотерапії ХА та інших форм деменції.

Наразі дедалі більше стверджується думка, що недостатня ефективність іАХЕ як групи лікарських засобів при різних формах деменції та значна кількість «non-responders» у багатьох випадках пояснюються недостатністю інгібування лише АХЕ для прояву клінічно значущої дії, особливо на пізніших стадіях дементного процесу, коли різко зростає роль БХЕ у процесах нейродегенерації [20].

Нарешті Нейромідин® чинить комплексний модулюючий вплив і на постсинаптичні М-холінорецептори як через підвищення активності синаптичної концентрації АХ і, відповідно, стимуляцію рецепторного зв'язування, так і шляхом мембранного компонента дії — збільшуючи тривалість потенціалу на нейрональній постсинаптичній мембрані [17, 25].

У результаті Нейромідин® виявляє унікальний комплексний синаптичний ефект, а саме: 1) активує пресинаптичну ланку; 2) збільшує викид медіатора (АХ) в синаптичну щілину; 3) зменшує руйнування медіатора під впливом АХЕ; 4) підвищує активність постсинаптичних структур [23].

Однак ефекти препарату Нейромідин® не обмежуються лише холінергічною нейромедіацією. Доведено, що внаслідок дії цього препарату відзначається інгібування зворотного захоплення дофаміну та серотоніну [25], тобто властивість, притаманна антидепресантам. Можливо, з цим механізмом пов'язане деяке зменшення вираженості депресивної симптоматики, що є частим при СД, під впливом препарату Нейромідин®. І, хоча роль інших нейротрансмітерних систем (крім холінергічної) у патогенезі когнітивної недостатності та поведінкових порушень при деменції залишається недостатньо з'ясованою, очевидно, що нейромедіаторний дисбаланс, що виникає при цій патології, робить свій внесок, зокрема, в симптоматику СД, враховуючи значення дофаміну, серотоніну та інших медіаторів у забезпеченні когнітивних функцій. Тому застосування лікарських засобів, що чинять комплексний політропний вплив на нейромедіаторні системи головного мозку, є реальною перспективою оптимізації лікувальної стратегії при деменції різного генезу.

Таким чином, стає зрозумілим, що, незважаючи на формальне віднесення іпідакрину (Нейромідин®) до групи іАХЕ, власне антиацетилхолінестеразна дія є лише одним із компонентів комплексної нейропротекторної та когнітивної дії цього препарату.

В експерименті при використанні різних моделей амнезії Нейромідин® виявив виражені антиамнестичні властивості, сприятливий вплив як на первинний процес навчання, так і на збереження отриманих навичок, причому більшою мірою ця дія була виражена у старих тварин [24]. Ця обставина підкреслює наявність у препараті Нейромідин® впливу саме на фундаментальні механізми вікових порушень вищих психічних функцій, що є основою подальшого розвитку деменції.

Клінічні випробування зазначеного препарату при деменції різного генезу підтвердили теоретичне обґрунтування його ефективності. Так, при курсовому застосуванні цього засобу (від 4 міс до 1 року) спочатку фіксується гальмування прогресування захворювання; потім відзначають ознаки відновлення мнестичних функцій, особливо оперативної пам'яті, яка найбільше страждає при старінні та деменції, а також поліпшення здатності до самообслуговування та підвищення спонтанної активності; меншою мірою, але також достовірно покращуються мовні функції [26–28]. Ознаки клінічного поліпшення, за оцінками із застосуванням різних психометричних шкал (Шкала загального клінічного ураження/Clinical global impression scale, Шкала оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивна підшкала/Disease Assessment Scale — Cognitive Subscale, Коротка шкала оцінки психічного статусу/Mini-Mental State examination, Шкала соціального самоконтролю/Self-Monitoring Scale та ін.) відмічають вже через 2–3 міс після прийому препарату. При цьому виявляють чітку дозозалежну дію: найвища ефективність препарату Нейромідин® досягається при його застосуванні у вищих дозах — 80 мг на добу, менш виражена — у дозі 40 мг на добу. Особливо актуальним видається сприятливий вплив тривалого прийому препарату (до 1 року і більше) на темпи прогресування синдрому слабості, які в даному випадку суттєво сповільнювалися [25].

Зазначимо, що ефективність терапії препаратом Нейромідин® при зіставних за вираженістю клінічних проявів слабості вища у хворих на СД порівняно з ХА [24]. На сучасному рівні розвитку неврології та психіатрії навіть мінімальна корекція психічного статусу таких хворих є суттєвим позитивом фармакотерапії, яка проводиться [26].

З практичної точки зору, дуже актуальним є відокремлення ефектів препарату Нейромідин® від класичних iAXE. Головними його перевагами у клініко-фармакологічному плані можна назвати такі:

1. Наявність універсального нейронального механізму дії — впливу на калієву проникність мембрани, що зумовлює можливість спрямованої регуляції різноманітних медіаторних процесів.

2. Полісинаптична дія, тобто вплив як на пре-, так і на постсинаптичну ланку передачі імпульсу.

3. Реалізація фармакологічних ефектів шляхом фізіологічних, природних механізмів корекції нейрональних порушень.

4. Вплив у терапевтичних дозах лише на ослаблені або пригнічені функції нервової системи.

5. Здатність посилювати провідність нервового волокна, тобто наявність антиблокувального ефекту.

6. Наявність, завдяки вищезазначеним властивостям, відсутнім у типових iAXE, значно ширшого терапевтичного спектра і, зокрема, включення в нього таких захворювань, як інсульт, черепно-мозкова травма, СД.

Таким чином, основою клініко-фармакологічних ефектів препарату Нейромідин® є комплексна політропна дія на процеси нервової регуляції в організмі, завдяки чому цей препарат не має аналогів серед інших нейротропних засобів.

Також важливо підкреслити, що Нейромідин® є вельми безпечним засобом, що добре переноситься хворими. Окремі побічні явища у вигляді збудження холінергічної системи (гіперсаливація, нудота, запаморочення) та алергічного висипу відмічають рідко і, як правило, не потребують відміни препарату, а лише корекції дози. Не слід призначати препарат при епілепсії, екстрапірамідних порушеннях, стенокардії, брадикардії, бронхіальній астмі, вестибулярних розладах, при загостренні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, у період вагітності та годування грудьми. У ретельних дослідженнях не виявлено будь-яких тератогенних, мутагенних, канцерогенних, алергічних та імуномодулювальних властивостей препарату.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат Нейромідин® виробництва АТ «Олайнфарм» (Латвія) у формі таблеток по 20 мг. Застосування препарату не викликає труднощів. На першому етапі лікування пацієнтів із СД I стадії Нейромідин® призначають у дозі 20–40 мг на добу (1–2 таблетки) у 2 прийоми. Залежно від клінічної ефективності рекомендоване подальше титрування дози до оптимальної терапевтичної шляхом щотижневого підвищення дози на 2 таблетки на добу, при цьому максимальна добова доза становить 200 мг на добу, хоча на практиці зазвичай застосовують курсові дози в межах 80–120 мг на добу. Тривалість курсу лікування становить від 4 міс до 1 року, залежно від ефективності і переносимості препарату. У межах зазначеного курсу можливі перерви в лікуванні протягом 1–2 міс.

На завершення необхідно ще раз підкреслити, що Нейромідин® чинить комплексну полікомпонентну дію щодо проведення збудження в холінергічних синапсах ЦНС. Подальше накопичення досвіду застосування цього препарату при деменції різного генезу, зокрема СД, дозволить уточнити клініко-фармакологічний спектр ефективності зазначеного препарату та розширити практичну сферу його застосування, особливо в умовах дії хронічного стресу, що став сьогодні одним із провідних факторів розвитку багатьох форм ЦВГП.

## Список використаної літератури

1. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. (2020) Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возможности фармакотерапии. Практикующий лікар, 9(1): 58–64.
2. Коваленко І.В. (2010) Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. Вінниця, 28 с.
3. Lindmark A.P. (2014) Anxiety Disorders. Psychopathological Syndromes in General Practice. N.Y., Owen Press, 64–92.
4. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. (2011) Сосудистая деменция. НейроNews, 2/1: 32–34.
5. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. (2009) Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? Curr. Med. Res. Opin., 25: 2439–2446.
6. Мищенко Т.С. (2009) Деменция — это не нозологическая форма, а синдром. НейроNews, 2/1: 6–9.
7. Холін В.О., Бездітко Н.В., Пашковский В.І. та ін. (2018) Від нейропротекції до відновлення когнітивної функції — можливості поліпшення якості життя пацієнта з порушенням мозкового кровообігу. Здоров'я України, 4: 11–12.
8. Vascular Dementia: Current Concepts (1996) N.Y., Jonh Wiley & Sons, 534 p.
9. Simpson S., Baldwin R.C., Jackson A. et al. (2000) Is the clinical expression of late-life depression influenced by brain changes? MRI subcortical neuroanatomical correlates of depressive symptoms. Int. Psychogeriatr., 12: 425–434.
10. Wetterling V.T. (1996) Therapeutic strategies in vascular dementia. From polypragmatic to targeted intervention and research. Fortschritte der Medizin, 114: 445–450.
11. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Дмитрієва О.В. (2004) Судинна деменція. Мистецтво лікування, 5: 36–40.
12. Bryer S.A., Erne T., Sterneman R.H. (2013) Psychopathological symptoms in patients with vascular dementia and its pharmacological correction. Psychiatr., Psychother. Psychol., 11: 68–82.
13. Бурчинський С.Г. (2010) Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. Рац. фармакотер., 2: 30–33.
14. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. (2019) Роль холинергического дефицита в патогенезе психоневрологических заболеваний. Міжнар. неврол. журн., 3: 39–47.
15. Evans T.L. (2012) Cognitive enhancers: new sight on the old problem. Ann. Rev. Pharmacol. Pharmacother., 5: 34–50.
16. Leitner K. (2013) Vulnerability of cholinergic neurons under different pathological conditions: pharmacological and clinical perspectives. Ann. Rev. Exp. Clin. Neurotoxicol., 4: 115–137.
17. Бачинская Н.Ю., Копчак О.О. (2014) Холинергическая стратегия в терапии когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. Міжнар. неврол. журн., 2: 84–92.
18. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. (2006) Acetylcholine. Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics. Ettenboro Press, London, 165–230 p.
19. Hampel H.J., Mesulam M.-M., Cuell A.C. et al. (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain, 141: 92–108.
20. Farlow M.R., Cummings J.L. (2007) Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. Amer. J. Med., 120: 388–397.
21. Amenta F., Di Tullio M.A., Tomassoni D. (2002) The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. Clin. Exp. Hypertens., 24: 697–713.
22. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. (2001) Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech. Ageing Dev., 122: 2041–2055.
23. Бурчинський С.Г. (2002) Препарат Нейромідин (амиридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування. Ліки, 5–6: 37–42.
24. Лаврецька Э.Ф. (2002) Нейромидин (амиридин): новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем. Київ, 39 с.
25. Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С. и др. (2016) Нейромидин в клинической практике. МІА, 60 с.
26. Бурчинский С.Г., Демченко Е.В. (2016) Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств. Міжнар. неврол. журн., 6: 85–92.



27. Григорова И.А., Тесленко О.А., Новак А.С. (2018) Влияние Нейромидина на когнитивные функции и процессы нейропластичности при черепно-мозговой травме. Міжнар. неврол. журн., 5: 26–33.
28. Захаров В.В., Головкова М.С. (2009) Опыт применения Нейромидина в лечении сосудистых когнитивных нарушений. Ліки України, 2: 97–101.

## Stress, cerebrovascular pathology and vascular dementia: from the diversity of pathogenesis — to multimodal pharmacotherapy

S.G. Burchinsky, V.O. Kholin

State Institution «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The article describes the impact of chronic stress on the development of psychosomatic, cerebrovascular pathology, neuroses, cerebral blood circulation disorders, and chronic cerebral ischemia. Long-term spasm of cerebral vessels, microcirculatory disturbances and endothelial dysfunction are

at the root of the development of cognitive dysfunction and its most severe form — vascular dementia. The main groups of symptoms, features of the clinical course and basic provisions underlying the choice of pharmacotherapy in vascular dementia are presented. Among the small arsenal of drugs — direct activators of cholinergic processes in the central nervous system — ipidacrine (Neiromidin) draws special attention as a tool of complex multimodal cholinergic and membrane protective therapy. The basis of the drug's action is a peculiar pharmacological combination — blockade of potassium membrane channels and inhibition of acetylcholinesterase. Neiromidin exerts a complex multicomponent effect on conducting excitation in cholinergic synapses of the central nervous system. Further accumulation of experience in the use of this drug in dementia of various genesis, in particular vascular dementia, will allow clarifying the clinical and pharmacological spectrum of the effectiveness of this drug and expanding the practical scope of its use, especially under the conditions of chronic stress, which has become today one of the leading factors in the development of many forms of cerebrovascular pathology.

**Key words:** stress, cerebrovascular pathology, vascular dementia, Neiromidin.

### Відомості про авторів:

Бурчинський Сергій Георгійович — кандидат медичних наук, завідувач відділу інформаційного аналізу ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.

Холін Віктор Олександрович — кандидат медичних наук, вчений секретар ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Бурчинський Сергій Георгійович  
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67  
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

### Information about the authors:

Burchinsky Sergiy G. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Information Analysis of SI «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Kholin Viktor O. — Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary of SI «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Sergiy Burchinsky  
04114, Kyiv, Vyshgorodska str., 67  
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

Надійшла до редакції/Received: 08.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 13.03.2023