

УДК 616.833-085:615.217.3:615.456

DOI: 10.22141/2224-0713.6.100.2018.146454

Орос М.М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

## Застосування парентеральних форм іпідакрину в лікуванні захворювань центральної й периферичної нервової системи

**Резюме.** *Іпідакрин покращує роботу холінергічних синапсів і перешкоджає дегенерації нервових структур, що робить його препаратом вибору при терапії багатьох неврологічних захворювань. До унікальних властивостей іпідакрину відносять його здатність залучати декілька механізмів для досягнення лікувального ефекту (блокада потенціалзалежних  $K^+$ -каналів, оборотне інгібування ацетилхолінестерази). Крім того, препарат однаково добре діє в центральних відділах і на периферії. У рамках цього огляду було висвітлено застосування парентеральних лікарських форм іпідакрину у гострій фазі ішемічного й геморагічного інсультів, при нейропатіях і радикулопатіях різного генезу.*

**Ключові слова:** іпідакрин; холінергічна передача; нервові хвороби

Ураження нервової системи, як і раніше, становлять вагомому частку в структурі захворюваності населення поряд із серцево-судинною й онкологічною патологією. Хвороби центральної нервової системи, наприклад інсульт, і периферичних нервів, наприклад нейропатії, часто призводять до зниження працездатності хворих та інвалідизації, а тому вимагають своєчасних лікувальних втручань [1, 2].

У переважній більшості випадків порушення в роботі нервової системи пов'язані з двома патологічними процесами: порушенням провідності нервових імпульсів і розвитком дегенеративних змін. Відповідно, для лікаря будуть кращими ті лікарські засоби, що зможуть одночасно коригувати обидві ці ланки патогенезу [1, 2].

Одним із найбільш ефективних засобів подібної дії є іпідакрин (фармакологічна група: антихолінестеразні засоби). За рахунок подвійного ефекту — блокади потенціалзалежних  $K^+$ -каналів пресинаптичної мембрани й оборотного інгібування ацетилхолінестерази — препарат був здатний допомогти більшості пацієнтів при проведенні наукових досліджень і в рутинній клінічній практиці [3, 4].

Ще однією перевагою є здатність іпідакрину діяти як у центральній нервовій системі, так і на периферії. Біль-

шість інших антихолінестеразних засобів добре працюють або в центральних структурах (наприклад, галантамін), або в периферичних (наприклад, прозерин) [3].

З огляду на велику значимість іпідакрину для неврологічної практики нами був підготовлений цей огляд, мета якого зводилася до висвітлення механізмів дії даного засобу й ефективності його парентеральних лікарських форм.

### Механізми дії іпідакрину

Основним місцем дії іпідакрину є холінергічні синапси центральної й периферичної нервової системи (рис. 1). З одного боку, препарат блокує потенціалзалежні  $K^+$ -канали пресинаптичної частини, що продовжує стан збудження в пресинапсі. У цих умовах із нього вивільняється більше ацетилхоліну. З іншого боку, препарат оборотно пригнічує ацетилхолінестеразу постсинаптичної мембрани, перешкоджаючи руйнуванню ацетилхоліну. Обидва ефекти — більше вивільнення ацетилхоліну і менше його руйнування — призводять до підвищення концентрації даного медіатора в синаптичній щілині. Природним наслідком цього є покращення передачі нервових імпульсів через холінергічні синапси [5].

В експериментальному дослідженні [6] були описані результати лікувального впливу іпідакрину при травматичній нейропатії сідничного нерва. Через 1 місяць внутрішньом'язового введення препарату відзначалося відновлення структури мієліну, аксонів, перехватів Ранв'є, ультраструктури леммоцитів. Був зроблений висновок, що іпідакрин стимулює розвиток компенсаторно-відновних процесів і може бути рекомендований для клінічної практики.

## Захворювання з порушенням центральної провідності

При захворюваннях центральної нервової системи набуває значення низка додаткових механізмів дії іпідакрину. Поряд з основними механізмами вони забезпечують спостережуваний у клініці лікувальний ефект препарату.

Слабка блокада потенціалзалежних  $\text{Na}^+$ -каналів забезпечує розвиток слабкого седативного ефекту. Виявлено модулюючий вплив іпідакрину на ГАМКергічну й катехоламінову системи, що разом із гальмуванням амілоїдогенезу в головному мозку і  $\text{M}_2$ -агоністичною активністю (її відображенням є зміна довголатентних потенціалів нейронів у СА1 ділянці гіпокампа) забезпечує нейротрофічний ефект. Інгібування псевдохолінестерази супроводжується покращанням здатності до навчання, пам'яті й зорово-просторових функцій [2, 3].

Парентеральні форми іпідакрину застосовують для лікування таких захворювань, як травматичне ураження головного мозку, енцефалопатії різного генезу (посттравматична, судинна, алкогольна), ішемічний і геморагічний інсульт, при виході з коми, при аксонопатії внаслідок спінальної аміотрофії 1-го і 2-го типу тощо [3].

Нижче наведені приклади використання іпідакрину при різних видах інсульту.

### Ішемічний і геморагічний інсульт (гострий період)

Дослідники повідомляють про те, що при призначенні іпідакрину постінсультним хворим найбільш значуща динаміка спостерігається в руховій сфері. При цьому чим раніше розпочати введення препарату, тим більш вираженим буде клінічний ефект. Так, при призначенні іпідакрину в гострому періоді ішемічного інсульту відновлення рухових функцій відбувається в 76 % випадків. А якщо це було зроблено в ранньому відновлювальному періоді, то в 50 % випадків [3].

У відкрите рандомізоване контрольоване дослідження [7] було включено 60 пацієнтів у гострому періоді інфарктів мозку і внутрішньомозкових крововиливів у домінуючій півкулі головного мозку з провідним синдромом у вигляді різних афазій. Пацієнтів розподілили на три групи. Перша ( $n = 20$ ) отримувала базову терапію + 1,5% іпідакрин внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на день. Друга ( $n = 20$ ) отримувала базову терапію + 1,5% іпідакрин внутрішньом'язово по 1 мл 2 рази на день. Контрольна група одержувала тільки базову терапію без іпідакрину. Лікування починали з 1–2-го дня

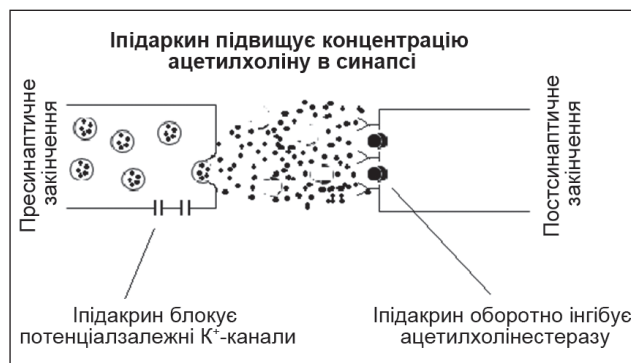


Рисунок 1. Механізми дії іпідакрину

після надходження до стаціонару, тривалість лікування становила 8–10 днів.

На тлі проведеної терапії в першій групі був відзначений регрес афазії — до помірної вираженості ( $3,6 \pm 0,6$  бала, до лікування — тяжка афазія на рівні  $5,3 \pm 0,5$  бала;  $p < 0,05$ ). На початку у хворих спостерігався тяжкий геміпарез на рівні  $1,1 \pm 0,4$  бала, який під час лікування не зазнав змін.

У другій групі був відзначений регрес афазії — до легкої вираженості ( $1,7 \pm 0,6$  бала, до лікування — помірна афазія на рівні  $4,5 \pm 0,4$  бала;  $p < 0,05$ ), зросла м'язова сила до легкого геміпарезу ( $4,3 \pm 0,3$  бала, до лікування — помірний геміпарез на рівні  $3,8 \pm 0,5$  бала;  $p < 0,05$ ). Автори особливо підкреслюють, що м'язовий тонус вірогідно не збільшувався не тільки в першій, але й у другій групі. Відсутність впливу 1,5% іпідакрину в дозі 2 мл/день на підвищення м'язового тону має велике практичне значення, тому що частина ангіоневрологів побоюється саме цього негативного ефекту препарату в гострому періоді лікування інсульту.

Переносимість терапії в обох групах пацієнтів була доброю. У першій групі результати терапії 8 хворих оцінили як задовільні, 12 — як добрі. У другій групі результати терапії 3 пацієнти оцінили як задовільні, 17 — як добрі. Ускладнення від застосування іпідакрину відзначено тільки в одного пацієнта в другій групі у вигляді шкірної висипки на 3-й день призначення. Препарат було відмінено, що супроводжувалося регресом висипки.

Автори зробили висновок про те, що включення іпідакрину в комплексну терапію мозкових інсультів в гострому періоді сприяє більш швидкому регресу основних неврологічних симптомів.

У відкрите дослідження [8] було включено 28 пацієнтів на 2–3-й день після перенесеного інсульту (тип інсультів у роботі не наведено). Усім пацієнтам призначали 0,5% іпідакрин внутрішньом'язово по 1 мл 2 рази на день протягом 10 днів.

У результаті лікування регрес рухових порушень тією чи іншою мірою був зареєстрований у всіх хворих, які перенесли інсульт. Добрий ефект відзначений у 79 % випадків (20 хворих), незначні зміни — у 21 % випадків (8 хворих). Хворі добре переносили препарат, побічних ефектів не відзначалося (іпідакрин не викликав посилення спастичності й підвищення артеріального тиску).

Отже, проведене дослідження підтвердило клінічну ефективність ін'єкційних форм іпідакрину в пацієнтів із руховими порушеннями, які перенесли інсульт. Іпідакрин з перших днів мозкового інсульту впливає на ступінь і темпи відновлення неврологічних розладів, сприяючи більш швидкому й значному зменшенню рухових розладів.

### Захворювання з порушенням периферичної провідності

При захворюваннях периферичної нервової системи і нейром'язових захворюваннях набуває значення низка додаткових механізмів дії іпідакрину. Поряд з основними механізмами вони забезпечують спостережуваний у клініці лікувальний ефект препарату.

Слабка блокада потенціалзалежних  $\text{Na}^+$ -каналів забезпечує розвиток слабого аналгетичного ефекту. Препарат підсилює дію на гладкі м'язи ацетилхоліну, адреналіну, серотоніну, гістаміну й окситоцину за рахунок прямого впливу на міофібрили [2, 8].

Парентеральні форми іпідакрину застосовують для лікування таких захворювань, як нейропатії (травматична, компресійно-ішемічна, діабетична, постгерпетична), радикулопатії, неврити (лицьового, поворотного, слухового та інших нервів), аксонопатії при невральних аміотрофіях, сенсоневральна приглухуватість, міастенія й міастенічні синдроми, нетримання сечі після радикальної простатектомії тощо [3, 9, 10].

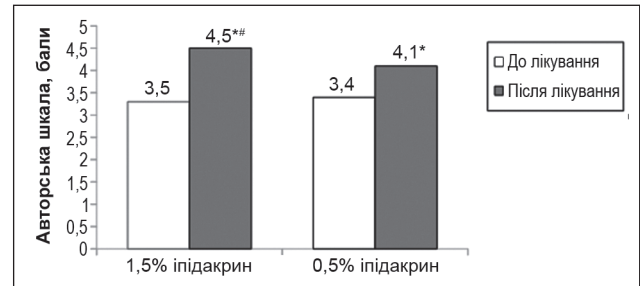
Нижче наведені приклади використання іпідакрину для лікування нейропатії і радикулопатії різної етіології.

#### Нейропатії й радикулопатії

У відкрите контрольоване дослідження [12] було включено 100 пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу, які страждали від діабетичної полінейропатії з комбінованим ураженням чутливих, рухових і вегетативних нервів. Пацієнтів розподілили на три групи. Перша ( $n = 40$ ) отримувала базову терапію + 1,5% іпідакрин внутрішньом'язово по 1 мл 2 рази на день. Друга ( $n = 40$ ) отримувала базову терапію + 0,5% іпідакрин внутрішньом'язово по 1 мл 2 рази на день. Контрольна група ( $n = 20$ ) отримувала базову терапію + 0,05% прозерин (неостигмін) підшкірно по 1 мл 2 рази на день. Тривалість лікування становила 3 тижні.

У результаті дослідження було встановлено, що на тлі лікування іпідакрином динаміка вираженості болювого синдрому не зазнала вірогідних змін у всіх трьох групах. У першій і другій групах спостерігалася зменшення сенсорних порушень (порушень поверхневої чутливості) порівняно зі станом до лікування ( $p < 0,01$ ), причому більша доза препарату призводила до більшого ефекту ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі динаміка сенсорних порушень не зазнавала вірогідних змін. У першій і другій групах спостерігалася зменшення рухових порушень порівняно зі станом до лікування ( $p < 0,05$ ), причому більша доза препарату призводила до більшого ефекту ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). У контрольній групі динаміка рухових порушень не зазнавала вірогідних змін.

У групі хворих, які отримували 1,5% розчин іпідакрину, було відзначено більш значуще, ніж у двох інших групах, збільшення швидкості проведення імпульсу по сенсорним



**Рисунок 2.** Іпідакрин вірогідно зменшує вираженість рухових порушень (спостерігається приріст за шкалою, запропонованою авторами) у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу, які страждають від діабетичної полінейропатії. Більша доза препарату приводить до розвитку більшого ефекту  
Примітки: \* — відмінності вірогідні порівняно зі станом до лікування ( $p < 0,05$ ); \* — відмінності вірогідні порівняно з 0,5% іпідакрином ( $p < 0,01$ ).

і моторним волокнам і найбільш істотне збільшення амплітуди довільного скорочення досліджуваних м'язів.

Побічні ефекти при застосуванні іпідакрину не відзначались.

Отже, проведене дослідження дозволило виявити вірогідне зменшення сенсорних і рухових порушень, покращання нервової провідності при парентеральному застосуванні іпідакрину в комплексному лікуванні хворих із діабетичною полінейропатією. Зазначені зміни мали дозозалежний характер: вірогідно більший позитивний ефект був отриманий при використанні 1,5% розчину іпідакрину по 1 мл 2 рази на день.

У відкрите контрольоване клінічне дослідження [13] було включено 60 пацієнтів із нейропатією певного нерва або радикулонеуропатією. Захворювання розрізнялися за етіологією, включно з демієлінізуючими й інфекційними хворобами. Пацієнтів поділили на дві групи. Основна ( $n = 30$ ) отримувала базову терапію + 1,5% іпідакрин внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на день. Контрольна група ( $n = 30$ ) отримувала тільки базову терапію без іпідакрину. Тривалість лікування становила 20 днів.

Під час дослідження було виявлено, що зменшення інтенсивності болю хоча б на 1 бал за візуальною аналоговою шкалою спостерігалася більш часто в групі з іпідакрином (73,3 % пацієнтів) порівняно з контрольною групою (20 % пацієнтів) ( $p < 0,05$ ). У групі з іпідакрином наростання болю відзначено не було, на той час як у контрольній групі біль посилювався в 7 хворих.

Аналогічно збільшення м'язової сили (тобто регрес парезу) хоча б на 1 бал за шкалою MRC Muscle Scale спостерігалася більш часто в групі з іпідакрином (70 % пацієнтів) порівняно з контрольною групою (46,7 % пацієнтів) (значення  $p$  не наведено). У групі з іпідакрином парез наростав в 1 хворого, у контрольній групі — у 5 хворих.

Дані електронейроміографії були покращені у 80 % пацієнтів у групі з іпідакрином і 60 % пацієнтів у контрольній групі (значення  $p$  не наведено). Негативна динаміка при цьому методі дослідження спостерігалася в 1 хворого в групі з іпідакрином і 3 хворих у контрольній групі.

Під час дослідження не було виявлено істотних побічних ефектів. Найбільш часто зустрічалася невелике збільшення слиновиділення в групі з іпідакрином.

Автори роботи дійшли висновку, що іпідакрин є ефективним засобом у практиці лікування парезів, обумовлених нейропатіями й радикулопатіями. Включення даного препарату в комплекс лікувальних заходів дозволяє підвищити результативність лікування, зменшити тривалість відновного періоду і, що важливо, не супроводжується розвитком м'язових контрактур і інших значущих побічних ефектів. Знеболюючий ефект іпідакрину пов'язаний, мабуть, із блокадою потенціалзалежних  $\text{Na}^+$ -каналів і може привести до зниження використання нестероїдних протизапальних засобів.

## Висновки

У наведених вище клінічних дослідженнях була переконливо продемонстрована здатність іпідакрину покращувати функцію центральних і периферичних нервових волокон. В експериментальних дослідженнях була підтверджена здатність препарату зменшувати вираженість пошкоджень нервових структур. У сукупності це дозволяє іпідакрину ефективно боротися з руховими, чутливими й іншими порушеннями при різних захворюваннях нервової системи. У всіх дослідженнях були відзначені безпека й добра переносимість іпідакрину.

Одним із представників парентеральної форми іпідакрину на ринку України є лікарський засіб Медіаторн<sup>®</sup>, розчин для ін'єкцій, виробництва ПАТ «Галичфарм» (Корпорація «Артеріум»). Поряд із доброю ефективністю й безпекою препарату Медіаторн<sup>®</sup> важливою перевагою є його ціна — препарат приблизно в 1,5–2 рази доступніший порівняно з іншими наявними в продажу аналогами.

Отже, з огляду на комплексний характер дії, клінічні й економічні переваги, Медіаторн<sup>®</sup> є оптимальним препаратом для лікування захворювань нервової системи, при яких потрібна корекція провідності й підтримка цілісності нервових структур.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

Отримано 11.09.2018 ■

Oros M.M.

Ужгородський національний університет, г. Ужгород, Україна

## Применение парентеральных форм ипидакрин в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы

**Резюме.** Ипидакрин улучшает работу холинергических синапсов и препятствует дегенерации нервных структур, что делает его препаратом выбора при терапии многих неврологических заболеваний. К уникальным особенностям ипидакрин относятся его способность вовлекать несколько механизмов для достижения лечебного эффекта (блокада потенциалзависимых  $\text{K}^+$ -каналов, обратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы).

## Список літератури

1. *Neurological disorders: public health challenges* // World Health Organization. — 2006. — <http://www.who.int>.
2. *Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы* / Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р. и др. // Фарматека. — 2009. — № 15. — С. 52–55.
3. *Нейромидин в клинической практике* / Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С. и др. // 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 60 с.
4. *Федин А.Н. Венозная энцефалопатия* // Невроньюс. — 2017. — Спецвып. — 20 с.
5. *Комплексное лечение пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с применением препарата нейромидин* / Литовченко Т.А., Завальная Е.П., Тондий О.Л., Лебединец В.В. // Украинський вісник психоневрології. — 2013. — Т. 21, № 3. — С. 27–30.
6. *Особенности влияния нейромидина и магнитной стимуляции на нейропластичность при травматической невропатии* / Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Онищенко Л.С., Самарцев И.Н. // Кайшибаевские чтения: Сборник научных трудов V научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию профессора С.К. Кайшибаева. — Алматы, 8–10 октября 2015. — С. 43–48.
7. *Пономарев В.В., Шабалина Ю.С., Брилева Е.В. Дозозависимая эффективность нейромидина для коррекции афазий в остром периоде мозгового инсульта* // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. — 2013. — № 1. — С. 38–42.
8. *Кальменова И.М. Постинсультная реабилитация больных перенесших инсульт* // Вестник КазНМУ. Неврология. — 2011.
9. *Никитин К.А. Антихолинэстеразная терапия в оториноларингологии* // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». — Благовещенск, 29–30 июня 2017. — С. 88–96.
10. *Консервативное лечение недержания мочи после радикальной простатэктомии* / Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Винаров А.З. и др. // Урология. — 2012. — № 2. — С. 16–18.
11. *Живолупов С.А., Бардаков С.Н. Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении миастении и миастенических синдромов* // Нервно-мышечные болезни. — 2015. — № 3. — С. 77–78.
12. *Дзяк Л.А., Шульга А.Н., Цуркаленко Е.С. Эффективность применения нейромидина в лечении диабетической полинейропатии* // Украинський вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, № 2. — С. 135–138.
13. *Парези при нейропатії та радикулопатії: тактика лікування* / Орос М.М., Смоланка В.І., Яцинин Р.Ю., Савицька Н.О. // Міжнародний неврологічний журнал. — 2017. — № 8. — С. 53–58.

M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

## The use of parenteral forms of ipidacrine in the treatment of the central and peripheral nervous system diseases

**Abstract.** Ipidacrine improves the function of cholinergic synapses and prevents the degeneration of nerve structures that makes it the drug of choice in many neurological diseases. The unique features of ipidacrine include its ability to involve several mechanisms to achieve therapeutic effect (blockade of voltage-gated  $\text{K}^+$  channels, reversible inhibition of acetylcholinesterase).

Кроме того, препарат одинаково хорошо действует в центральных отделах и на периферии. В рамках настоящего обзора было освещено применение парентеральных лекарственных форм ипидакрин в острой фазе ишемического и геморрагического инсультов, при нейропатиях и радикулопатиях разного генеза. **Ключевые слова:** ипидакрин; холинергическая передача; нервные болезни

In addition, the drug works equally well in the central regions and on the periphery. The scope of this review highlighted the use of parenteral formulations of ipidacrine in the acute phase of ischemic and hemorrhagic strokes, in case of neuropathies and radiculopathies of various origins.

**Keywords:** ipidacrine; cholinergic transmission; nervous diseases