

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

Нейромидин®. Перегрузка. Механизмы
обезболивания антихолинэстеразных препаратов

А. Б. Данилов, В. В. Захаров, С. А. Живолупов

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ГОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

RUS-NEU-NMV-NMV-03-2021-2883

Нейромидин®. Перегрузка. Механизмы обезболивания антихолинэстеразных препаратов

По материалам Открытой дискуссии экспертов «Неврологический пациент: от диагностики к персонализированному лечению» в рамках 17-й ежегодной Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские Чтения» (17–20 февраля 2021 г., Москва)

Спикеры:

Андрей Борисович Данилов, д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Москва.

Владимир Владимирович Захаров, д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва.

Сергей Анатольевич Живолупов, д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург.

*Холинергическая система —
«надсмотрщик» над всеми
нейромедиаторными системами.*

В условиях набирающего скорость научно-технического прогресса гигантскими темпами развивается неврология. Каждый день появляются новые научные данные, которые углубляют фундаментальные знания в узкоспециализированных направлениях этой обширной области медицинской науки. Эпилептология, паркинсонология, алгология, вертебрология — это далеко не полный перечень неврологической специализации. В этой ситуации взаимодействие «узких» специалистов для помощи пациентам с сочетанной патологией приобретает первостепенное значение. А залог эффективной командной работы — постоянный обмен актуальной информацией и клиническим опытом.

В фокусе внимания открытой дискуссии экспертов — неврологический пациент возраста с жалобами на когнитивное снижение и хронический болевой синдром неясной этиологии. Возможно ли избежать полипрагмазии и назначить пациенту один антихо-

линэстеразный препарат Нейромидин® (ипидакрин) для улучшения когнитивной функции и купирования болевого синдрома? Постараемся ответить на этот вопрос, анализируя новые данные о механизмах действия широко применяемых к клинической практике ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ).

КАКОВА РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЦНС?

В 2020 г. была издана одна из лучших книг, обобщающая и расширяющая все наши представления о холинергической системе и об ацетилхолине (АХ) — Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System (Editors — Mohammed Shoaib, Tanya L. Wallas) [1]. В коллектив авторов вошли ведущие эксперты в области молекулярной биологии, которые обозначили инновационные векторы реализации возможностей холинергической системы. Впервые в таком масштабе проанализирован молекулярно-биологический спектр всех возможных механизмов обезболивающего действия антихолинэстеразных препаратов, что позволяет по новому оценить их фармакотерапевтические возможности.

Известно, что АХ является медиатором в нервно-мышечном синапсе, в пресинаптических вегетативных ганглиях, играет важнейшую роль в ЦНС, являясь самым главным медиатором памяти и внимания, осуществляя тотальный когнитивный контроль за всеми процессами нашего сознания. Открытым и нуждающимся в пояснении остается вопрос — принимает ли участие АХ в регуляции процесса воспаления и механизмах развития болевого синдрома? Возможно, что некоторую ясность в этот вопрос может внести анализ очень сложной структуры холинергического проекционного интернейрона, многие нейрофизиологические возможности которого остаются мало изученными. Холинергические интернейроны — наиболее разветвленные из известных нервных клеток. Ответвления аксонов у мышей имеют длину более 50 см, что соответствует примерно 100 м (!) у людей. Отдельные нейроны могут модулировать целые нейронные сети, что необходимо для тонкой настройки крупных сетей. Серотонинергический и норадреналинергический нейроны организованы не так сложно, их функции ограничены. В иерархическом плане

холинергический интернейрон занимает более высокую позицию, что с точки зрения нейрофизиологии дает холинергической системе возможность осуществлять фундаментальный контроль за всеми другими нейромедиаторными системами. Это позволяет предположить, что холинергическая система во всем своем изученном и неизученном многообразии может иметь отношение к модуляции боли.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И БОЛЬ

В 2018 г. в журнале *Neuroscience* был опубликован обзор *Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain* [2]. Авторы обзора, Naser P.V. и Kuner R. привели достоверные доказательства того, что АХ является не только ключевым компонентом вегетативной нервной системы, но и действует как важный нейромедиатор и нейромодулятор при высвобождении из ключевых групп холинергических проекционных нейронов и интернейронов, распределенных по центральной нервной системе. Прошло более сорока лет с тех пор, как было обнаружено, что холинергическая передача глубоко изменяет вос-

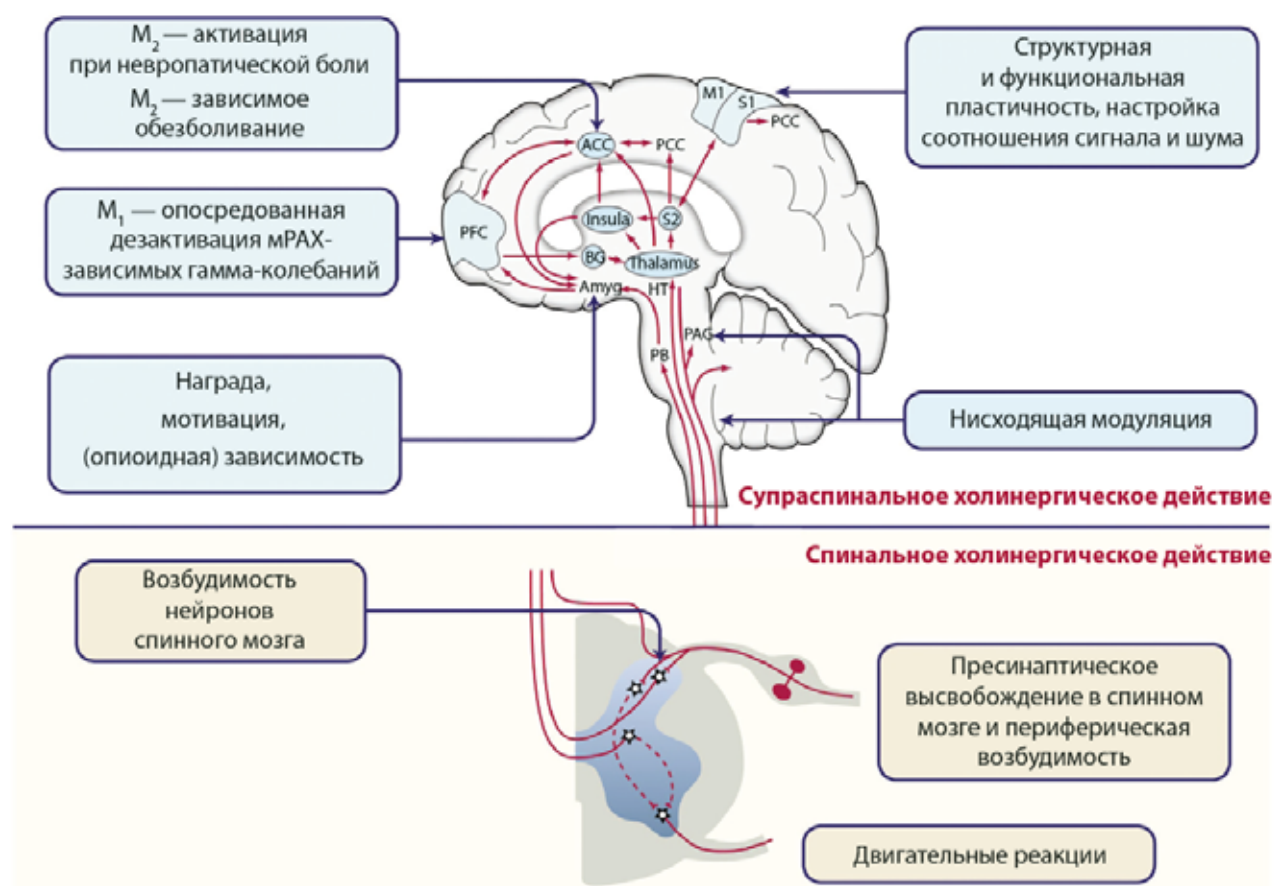


Рис. 1. Холинергическая система и модуляция боли: многокомпонентное воздействие* [2].

* Направления болевых путей, подверженные холинергической модуляции. Мускариновые (М) и никотиновые (Н) рецепторы АХ (мРАХ и нРАХ) опосредуют холинергическую модуляцию как на спинальном (нижняя часть), так и на супраспинальном (верхняя часть) уровнях. Изображены результирующие изменения функции различных областей (обозначенных черными стрелками) в соматосенсорных, корковых и лимбических путях. Периферические изменения не показаны.

приятие боли. Прямая активация холинергических рецепторов или расширение действия эндогенного ацетилхолина посредством фармакологической блокады ацетилхолинэстеразы снижает боль как у грызунов, так и у людей. И наоборот — ингибирование мускариновых холинергических рецепторов вызывает ноцицептивную гиперчувствительность. За последние годы наметился значительный прогресс в понимании того, что все структуры периферической и центральной нервной системы влияют на холинергическую модуляцию боли. В обзоре уделено внимание распределению холинергических нейронов, мускариновых и никотиновых рецепторов в ЦНС, а также синаптической модуляции на уровне цепей холинергической передачей сигналов. Рецепторы АХ глубоко регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга посредством пре-, а также постсинаптических механизмов. Более того, важнейшие зоны мозга, вовлеченные в процесс модуляции боли, такие как первичная соматосенсорная кора, островная кора, передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора и нисходящие модуляторные системы, подвержены влиянию холинергической модуляции (рис. 1). На основании приведенных фактов сегодня с уверенностью можно говорить о том, что обнаружены прямые проекции холинергической системы от нейрона в стволе в спинной мозг, что предполагает нисходящий контроль, который давно выявлен в отношении норадренергической, серотонинергической, дофаминергической систем, для ГАМК. И это хорошая новость для врачей и пациентов — научно-обоснованное право существования холинергической нисходящей системы модуляции боли, что доказывает правомерность обезболивающих эффективности антихолинэстеразных препаратов.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И МОДУЛЯЦИЯ БОЛИ В МОЗГЕ [2]

- *Первичная сенсорная кора* — холинергическая система играет основную роль как в функциональных аспектах, так и в структурных изменениях. Холинергическая афферентация реализует эффект «сенсорного конфликта».

- *Моторная префронтальная кора* (мПФК) — одна из областей, которая при состояниях с невропатической болью постоянно дезактивирована. В основе этой инактивации мПФК частично лежат холинергические механизмы.

- *Островковая кора* — при невропатической боли активируется экспрессия тормозных мРАХ типа М2. Локальная активация мускариновых рецепторов системным ингибитором АХЭ донепезилом индуцирует выраженную анальгезию на поздней стадии невропатической боли.

- *Передняя поясная кора* (ППК) — одна из областей мозга с наиболее постоянной и сильной активацией при боли, которая обладает значительной пластичностью у пациентов, страдающих хронической болью. Фармакологическая стимуляция М1-мРАХ в ППК крыс оказывает обезболивающее действие.

- Миндалевидное тело — за счет взаимозависимых связей холинергических нейронов и нисходящей ГАМК модулирующей системы миндалевидное тело может дополнительно индуцировать резкую анальгезию в зависимости от ситуации в состояниях страха или стресса.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ БОЛИ НА СЕГМЕНТАРНОМ УРОВНЕ [2]

А что происходит в локусе встречи периферического нейрона со спинномозговым? Это так называемая традиционная релейная станция с огромным количеством участников процесса — вся нисходящая модуляция реализуется на этих рецепторах. Нисходящий холинергический нейрон контактирует с пресинапсом и подсинапсом, и это взаимодействие приводит к тому, что увеличение концентрации АХ мощнее реализует блок болевого проведения. И справедлива обратная ситуация — чем ниже уровень АХ, тем хуже работает нисходящая холинергическая модуляция, тем более выражено восприятие боли, значительно снижается болевой порог и усиливается боль (рис. 2).

ЕСТЬ ЛИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА УЧАСТИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ОБЕЗБОЛИВАНИИ?

Научное подтверждение модуляции боли под действием АХ стало поводом к все более широкому применению ингибиторов АХЭ для обезболивания [2]. Механизм холинергической модуляции клинически подтвержден в реализации обезболивающего эффекта целого ряда различных препаратов и проведении некоторых медицинских манипуляций.

Уменьшение выраженности болевого синдрома, возникающее при стимуляции α_2 -адренорецепторов клонидином, инициирует высвобождение АХ в спинном мозге. Действующие вещества с совершенно разными фармакотерапевтическими мишенями, например, ингибитор фосфодиэстеразы силденафил, регулятор циклов сна и бодрствования мелатонин, никотин, поступающий в организм во время курения — все они вызывают каскад молекулярных событий, который приводит к усиленному высвобождению АХ в периферическом сегменте нервной системы. Электрическая стимуляция спинного мозга, которая применяется при хронической боли, также

может включать активацию тормозных ГАМК-ергических и холинергических вставочных нейронов.

Центральные механизмы воздействия на холинергическую систему на уровне структур головного мозга наблюдаются у морфина, под воздействием которого в полосатом теле повышается концентрация АХ для более эффективного обезболивания. Совместное применение морфина и ингибиторов АХЭ усиливает опиоидную аналгезию. Антиноцицептивный эффект кофеина зависит от холинергической неопиоидергической передачи. Агонисты 5-HT₄ оказывают обезболивающее действие, зависимое от АХ, что дает основания предполагать тесную взаимосвязь между триптаминами и холинергической системами в мозге. Есть все основания предполагать, что обезболивающее действие габапентина, ключевого препарата для лечения невропатической боли, обусловлено высвобождением АХ в спинном мозге.

ИНГИБИТОРЫ АХЭ: УЛУЧШАЮТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ПОДАВЛЯЮТ БОЛЬ

Классические ингибиторы холинэстеразы, такие как неостигмин и ривастигмин, работают не только в отношении когнитивной функции, параллельно они действуют и в отношении модуляции боли, что позволяет Eldufani J. и G. Blaise [3] в своем исследовании обсуждать роль ингибиторов АХ не только с точки зрения коррекции когнитивных функций, но и в терапии боли. А в клинической практике — это реальная возможность помочь пациенту, страдающему когнитивным снижением и хронической болью, назначив ему всего лишь один препарат, ингибитор АХЭ. Это позволит избежать назначения сильнодействующих средств, которые особенно небезопасны у пожилых пациентов, у которых чаще всего встречается эта сочетанная патология.

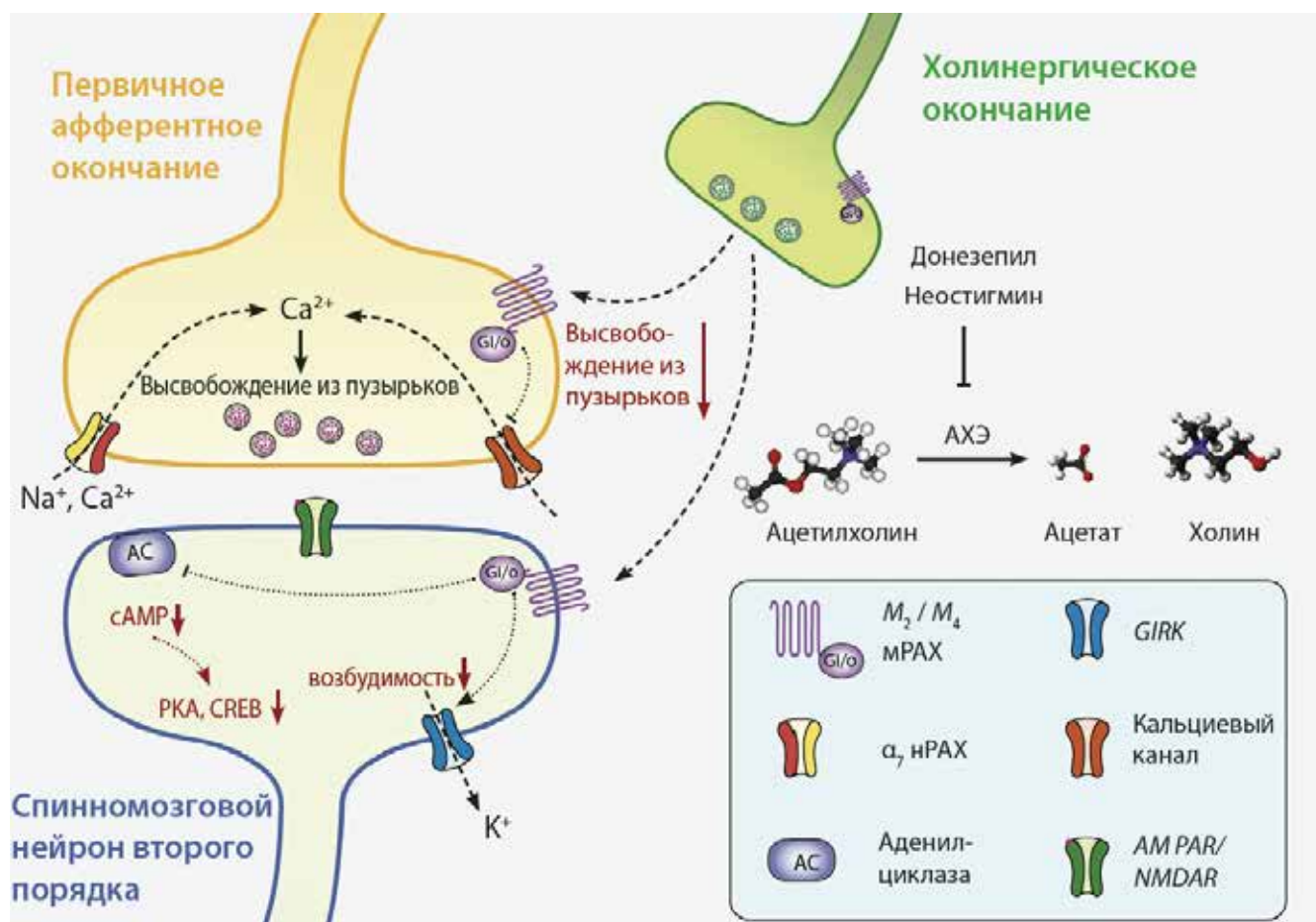


Рис. 2. Холинергическая модуляция боли на сегментарном уровне* [2].

* Механизмы холинергической модуляции ноцицептивной передачи в спинном мозге. Холинергические интернейроны (зеленые) в спинном мозге высвобождают АХ, который действует пресинаптически через мускариновые рецепторы (mPACH), регулируя высвобождение глутамата из первичных афферентов (желтый). Экспрессия никотиновых рецепторов альфа7 (nPACH) на первичных афферентных окончаниях была продемонстрирована, но функции еще неизвестны. АХ снижает возбудимость спинномозговых нейронов второго порядка (синий) через активацию M2и M4 mPACH с последующей активацией связанных с G-белком внутренне выпрямляющих калиевых каналов (GIRK). АХ быстро метаболизируется АХЭ и, таким образом, блокаторы АХЭ оказывают антиноцицептивное действие.

Назначение ингибиторов АХЭ как средств для лечения боли еще не вошло в рутинную практику, но научные данные об их обезболивающей эффективности открывают стратегические перспективы в этом направлении. Здесь необходимо обратить внимание на важность правильного выбора ингибитора АХЭ — препараты центрального действия, например, ривастигмин, селективный в отношении головного мозга, используется для лечения болезни Альцгеймера, что не исключает возможности его воздействия на модуляцию боли на центральном уровне. Но предпочтительнее в этой ситуации неселективные ингибиторы АХЭ, осуществляющие свое действие и в центральной и в периферической нервной системе.

КАКОВ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМИДИНА? [4, 5]

Нейромидин® обладает двойным механизмом действия. С одной стороны, он блокирует калиевые каналы мембраны клеток с другой — обратимо ингибирует холинэстеразу в синапсах, осуществляя контроль над всеми афферентными потоками.

Результат воздействия Нейромидина:

- стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи
- восстановление проведения возбуждения
- усиление сократимости мускулатуры
- спраутинг и арборизация
- ноотропное, мнемотропное, психостимулирующее действие

Эти свойства Нейромидина выделяют его из класса подобных препаратов, обладающих либо центральным (реминил, экселон, арисепт), либо периферическим (прозерин, калимин, убретид) действием.

Что можно сказать о Нейромидине с точки зрения потенциала его использования? Это только периферические нейропатии и болезнь Альцгеймера? Спектр его действия гораздо шире. Большинство доказанных работ по применению ингибиторов АХЭ при деменциях посвящены галантамину, препарату центрального действия. Эффективность Нейромидина при деменциях также подтверждена рядом клинических исследований. Необходимо обратить внимание, что Нейромидин® является ингибитором холинэстераз — АХЭ и бутирилхолинэстеразы. Это важный момент, так как в отношении мозга АХЭ больше нейрональный медиатор, а бутирил — больше глиальный. И на более поздних стадиях дементирующих процессов при естественном течении заболевания активность АХЭ сама по себе снижается. Это объясняет тот факт, почему и АХЭ хуже работают на поздних стадиях деменции — там уже нечего ингибировать. А активность бутирилхолинэстеразы наоборот увеличивается. Поэтому такой двойной ме-

ханизм действия Нейромидина в отношении холинэстераз позволяет рассчитывать на более продолжительный эффект терапии, в том числе и на поздних стадиях заболевания. Усиливает эффективность третий механизм действия — блокада калиевых каналов, что, возможно, перевешивает эффект в отношении холинэстераз. Обладая центральным и периферическим действием, Нейромидин® превосходит галантамин по ряду позиций, компенсируя сенсорный дефицит, который является одной из причин быстрого развития дементирующего процесса.

Также необходимо отметить, что Нейромидин® влияет на все звенья проведения возбуждения: стимулирует пресинаптическое нервное волокно, увеличивает выброс АХ в синаптическую щель, уменьшает разрушение АХ ацетилхолинэстеразой и повышает активность постсинаптической клетки [6].

И все же вопрос о влиянии Нейромидина на боль требует уточнения. В работах отечественных и зарубежных авторов описывается влияние препарата на Na^{++} потенциалзависимые каналы аксона нейрона. Обосновывается увеличение длительности периода реполяризации пресинаптической мембраны под влиянием Нейромидина, что способствует блокаде эктопических очагов и эфептической передаче возбуждения, которые связаны с формированием нейропатического болевого синдрома и крампи [2, 7]. Но какова же его роль в холинергической ингибции боли? Ясно, что ингибиторы АХЭ работают в нервно-мышечном синапсе, но там нет сенсорных волокон, отвечающих за боль. Отвечая на этот вопрос, необходимо более масштабно рассматривать ситуацию — обезболивающая эффективность Нейромидина реализуется за счет включения всех звеньев антиноцицептивной системы, которые были перечислены выше. АХ присутствует везде. Нейромидин® работает там, где присутствует АХ. А связь АХ и боли достоверно доказана.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМИДИНА

В работе Авакяна Г.Н. и соавт. продемонстрирована обезболивающая эффективность Нейромидина у пациентов с мононейропатиями [8]. В исследовании Живолупова С.А. и соавт. доказана клиническая значимость применения Нейромидина в комплексном лечении радикулопатий [9]. Строков И.А. и соавт. исследовали и показали эффективность Нейромидина при диабетической нейропатии [10]. В работе Суслиной З.А. и соавт. рекомендовано назначение Нейромидина пациентам с неврологическими проявлениями опоясывающего герпеса для обезболивающей терапии [11].

НЕЙРОМИДИН®. СХЕМЫ ТЕРАПИИ*

Моно- и полинейропатия, полирадикулопатия различной этиологии [12]

Острые — 1–2 мл 0,5 % или 1 мл 1,5 % раствора в сутки в течение 10–15 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 20 мг 3–4 раза в сутки курсом от 2 мес.

Хронические — таблетки по 20 мг 1–3 раза в сутки в течение 1–2 мес, при необходимости курс лечения повторяют несколько раз с перерывом между курсами 1–2 мес. Во время обострения или при выраженных двигательных дефектах терапию начинают с инъекций 1,5 % раствора 2 мл в сутки в 1–2 введения длительностью 10 дней.

Миастения и миастенические синдромы (поддерживающая терапия) — 1–2 мл 1,5 % раствора 1–3 раза в сутки или таблетки в дозе 20–40 мг 3–4 раза в сутки (при необходимости доза может быть повышена до 200 мг). Лечение курсовое, с перерывом в 1–2 мес, чередуя с классическими антихолинэстеразными препаратами (возможно совместное применение).

Постгерпетическая невралгия [11] — в/м (раствор) или внутрь (таблетки) 1–2 раза в сутки (утром и днем). Начальная доза препарата составляет от 5 мг (раствор) до 20 мг (таблетки) в сутки, затем ее постепенно повышают с учетом переносимости (до 15–30 мг внутримышечно в течение 14 дней, затем 20–80 мг внутрь) и продолжают лечение в этой дозе в течение 30–60 дней. Повторный курс лечения проводится через 3 мес после первого, если остаются проявления нейропатии, а первый курс был эффективным.

* (определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в ходе дискуссии экспертов данные фундаментальных исследований о механизмах обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов открывают стратегическую перспективу для помощи пациентам с резистентной, трудно курабельной болью. И препарат Нейромидин®, неселективный ингибитор АХЭ, может быть рекомендован для клинического применения у пациентов с когнитивным снижением в сочетании с двигательными и/или сенсорными нарушениями, а также с хроническим болевым синдромом, обеспечивая высокий комплаенс и благоприятный профиль безопасности терапии.

Литература

1. Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System. Editors — Mohammed Shoaib, Tanya L. Wallas, 2020.
2. Naser P.V., Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain / Neuroscience 387 (2018) 135–148.
3. Eldufani J., G. Blaise. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 5 (2019) 175–183
4. ИМП Нейромидин® таб. 20 мг от 28.09.2018
5. Дамулин И. В. и соавт. Нейромидин в клинической практике. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016—60 стр.
6. Живолупов С. А. и соавт. Клиническое применение Нейромидина в вопросах и ответах. — СПб: ВМедА, 2014. — 38 с.
7. Камчатнов П. Р. и соавт. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. РМЖ. 2018. № 12 (I). С. 44–48
8. Авакян Г. Н. и соавт. Клинико-электроэнцефалографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. Журнал неврологии и психиатрии. 2015. № 9. с. 17–22.
9. Живолупов С. А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2014. с. 25–31.
10. Строков И. А., Зиновьева О. Е., Баринов А. Н., Ахмеджанова Л. Т. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии. Неврологический журнал, 2007; 12: 6: 52–55.
11. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Синева Н. А., Водопьянов Н. П. Неврологические проявления опоясывающего герпеса. Пособие для врачей. — М.: Практика, 2014. — 72 с.
12. Дамулин И. В., Живолупов С. А., Зайцев О. С., Максимова М. Ю., Маркин С. П., Самарцев И. Н., Санадзе А. Г., Строков И. А. Нейромидин в клинической практике. Медицинское информационное агентство. Москва, 2016.

ИСКУССТВО

ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



НЕЙРОМИДИН® ИПИДАКРИН

ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей
в центральной и периферической нервной системе¹

Нейромидин®. МНН: Ипидакрин. **Регистрационный номер:** П N014238/01. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор холинэстеразы. **Код АТХ:** N07AA. **Показания к применению:** Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, эпилепсия, экстрапиримидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия и выраженная брадикардия, бронхиальная астма, механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, вестибулярные расстройства, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность (препарат повышает тонус матки) и период лактации. **С осторожностью:** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также пациентам с obstructивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей. С осторожностью принимать при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, так как в состав препарата входит лактоза. **Отсутствуют систематизированные данные** о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способы указания. Дозы и длительность** лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 месяца. Для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости одновременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 таблетки) 5 раз в день. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной системы (травматическое, сосудистое и иного генеза), сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют. Лечение и профилактика атонии кишечника: 20 мг (одна таблетка) 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают. Максимальная суточная доза 200 мг. **Побочное действие:** вызванные возбуждения м-холинорецепторов: слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота; диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Повышение тонуса матки. Кожные аллергические реакции. Редко, головокружения, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции. **Передозировка:** симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холинблокаторы: атропин, циклодол, метацин и др. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Побочные эффекты усиливаются с ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинергическими средствами. Возрастает риск развития брадикардии, если б-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®. Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами. Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминокликозидов, калия хлорида. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **СИП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

¹Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Строков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. №6. с.91-98.

RUNEU0024 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
шоссе Головинское, д.5, к1, эт.14, пом. 14013
Тел./факс: +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com



Отсканируйте
на смартфон
и перейдите по ссылке



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников