

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы,
таких как неостигмин и ривастигмин,
для борьбы с хронической болью и когнитивной
дисфункцией при старении: обзор недавних
примеров клинического применения

Реферативный перевод

Jabril Eldufani, Gilbert Blaise

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ГОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как неостигмин и ривастигмин, для борьбы с хронической болью и когнитивной дисфункцией при старении: обзор недавних примеров клинического применения

Реферативный перевод

Jabril Eldufani, Gilbert Blaise

1. ВВЕДЕНИЕ

Боль определяется как неприятное эмоциональное или чувствительное восприятие, связанное с повреждением тканей [1] и классифицирующееся как острое или хроническое. В этой публикации будет обсуждаться только хроническая боль. Хронической называют боль, длительность которой превышает длительность повреждения или которая сохраняется не менее 6 месяцев, постоянно или периодически [2]. По данным обзорного исследования с помощью телефонных опросов, проведенном в Канаде, общая распространенность боли составила 31 % у женщин и 27 % у мужчин, также исследование показало положительную корреляцию хронической боли с пожилым возрастом [3]. В связи с ростом распространенности хронической боли в стареющей популяции и связанными с этим ежегодными расходами [4, 5] многие люди, страдающие хронической болью, не получают адекватного обезболивания. Таким образом, это вносит вклад в бремя болезни [6, 7].

Являясь сложным многомерным ощущением, хроническая боль оказывает заметное влияние на несколько сторон повседневной жизни людей,

относящихся к физической активности [8]. Действительно, согласно обзору литературы, хроническая боль влияет на настроение, продуктивность, общественную жизнь, участие в развлечениях и сон [9]. Еще в одном обзоре клинических и доклинических исследований сообщается о частой положительной корреляции между хронической болью и когнитивными нарушениями [10]. Это может указывать на тесную взаимосвязь систем, участвующих в восприятии боли и обработке когнитивной информации, а также возможность их взаимной модуляции [11]. В целом, когнитивные функции — термин для обозначения ментальных процессов, связанных со способностью человека обрабатывать, воспринимать и получать знания, включая внимание, скорость обработки, память, суждение, планирование, решение проблем, язык, восприятие, воображение и высшие психические функции [12]. Однако возможно, что хроническая боль не вызывает когнитивные нарушения непосредственно, но связана с сопутствующими нарушениями (эмоциональный дискомфорт, депрессивные симптомы и тревожность), которые уже связаны с ухудшением когнитивных функций [1]. В связи

с ростом распространенности хронической боли и когнитивных нарушений с возрастом [3, 13, 14], необходимо принять медицинские меры, чтобы хроническая боль не усугубляла когнитивные нарушения в пожилой популяции.

1.1 Хроническая боль и ацетилхолин

Как многофункциональный нейромедиатор, ацетилхолин (АХ) модулирует обработку болевых сигналов в спинном мозге [15]. АХ высвобождается в ответ на биологический раздражитель (боль) и фармакологические стимуляторы (стимуляцию $\alpha 2$ -адренорецепторов в спинном мозге и опиоидных рецепторов в стволе мозга) [16]. Холинергические рецепторы существуют в спинном мозге в дорсальных рогах и участвуют в передаче и модуляции боли [17]. Механизм модуляции боли в центральной нервной системе под действием АХ показан на рисунке 1. Кроме того, получены доказательства периферических антиноцицептивных эффектов АХ [19].

Болевые пути, поддающиеся холинергической модуляции. Мускариновые и никотиновые рецепторы ацетилхолина (АХ) регулируют холинергическую модуляцию на спинальном (нижняя часть) и супраспинальном (верхняя часть) уровне [18].

При старении и/или некоторых возрастных нарушениях холинергическая система (включая никоти-

новые и мускариновые рецепторы АХ, везикулярный транспортер АХ, бутирилхолинэстеразу (БХЭ), ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и холинацетилтрансферазу) изменяется [20]. Секреция фермента холинэстеразы возрастает по мере старения, что приводит к расщеплению АХ и усилению боли. Следовательно, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ингибируют холинэстеразу и усиливают действие АХ как модулятора боли.

1.2 Нейродегенерация

В норме бета-амилоидный пептид ($A\beta$) присутствует в нефибриллярной форме в низкой концентрации [20]. Действительно, мелатонин, гормон, высвобождающийся шишковидной железой мозга, оказывает нейропротекторное и антиоксидантное действие, поддерживая гомеостаз металлов и нейтрализуя их токсическое действие металлов, таких как ртуть, в нервных клетках [20]. В противоположность этому, холинергическая система (включает никотиновые и мускариновые рецепторы АХ, везикулярный транспортер АХ, БХЭ, АХЭ и холинацетилтрансферазу) изменяется при старении и/или некоторых возрастных нарушениях, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) [20]. Кроме того, снижается концентрация мелатонина, что ведет к повышению концентрации свободных

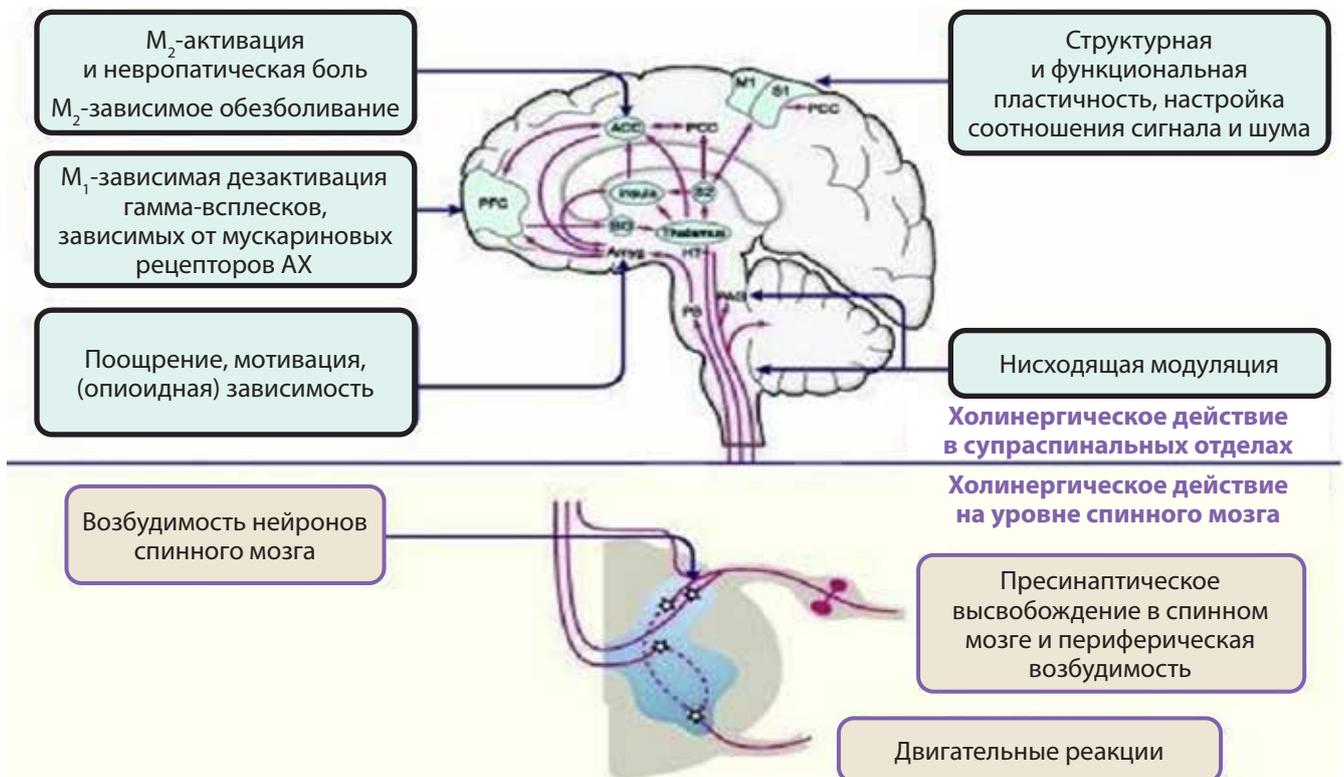


Рис. 1. Механизм модуляции боли в центральной нервной системе под действием АХ



Рис. 2. Возрастные изменения нейронных медиаторов и состояний [20].

радикалов, усилению оксидативного стресса, повышению токсичности металлов и снижению нейропротективного действия [20]. Гомеостаз металлов склонен к дисбалансу, что приводит к токсическому действию металлов, и концентрация Aβ повышается, при этом он приобретает фибриллярную форму и образует амилоидные бляшки (рис. 2) [20]. В конечном итоге развивается дегенерация [20]. Фрагмент Aβ необратимо открывает поры митохондрий и вызывает патологическое усиление проницаемости митохондрий, поры которых обычно контролируют транспорт ионов и пептидов [21]. Следовательно, этот механизм разбалансирует механизм гомеостаза кальция в клетках и вызывает апоптоз клеток, что является основной причиной нейродегенерации и нейротоксичности [20].

Интересно, что исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что АХЭ, компонент сенильных бляшек, стимулирует сборку волокон амилоида и формирует

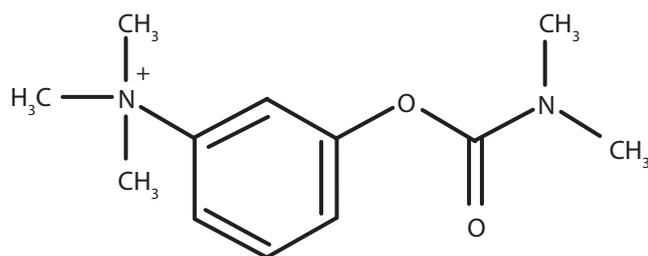


Рис. 3. Структурные формулы неостигмина [35].

высокотоксичные комплексы Aβ — АХЭ, нейротоксическое действие которых сильнее, чем у пептида Aβ самого по себе [22]. Кроме того, несмотря на то, что лежащий в основе механизм по-прежнему не раскрыт, из исследования *in vivo* известно, что пептид АХЭ индуцирует апоптоз и некроз нервных клеток [23]. Таким образом, вещества, ингибирующие пептид АХЭ, в том числе ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ), должны иметь нейропротективный потенциал.

1.3 Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ)

ИХЭ — класс препаратов, блокирующих ферменты холинэстеразы (АХЭ и/или бутилхолинэстеразу (БХЭ)), не давая им расщеплять АХ, который является основным нейромедиатором в центральной и периферической нервной системе [24]. Как результат, ИХЭ повышает концентрацию АХ в синаптической щели. В настоящее время ИХЭ одобрены Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США (FDA) в качестве наиболее эффективных препаратов для облегчения симптомов БА, таких как нарушения поведения и когнитивные нарушения [24, 25]. БА — прогрессирующее хроническое нейродегенеративное заболевание, развивающееся из-за ухудшения функции холинергических нейронов по разным биологическим причинам со временем [26]. Патологические процессы при БА включают внеклеточное отложение β-амилоида в виде сенильных бляшек, формирование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков и потерю холинергических синаптических

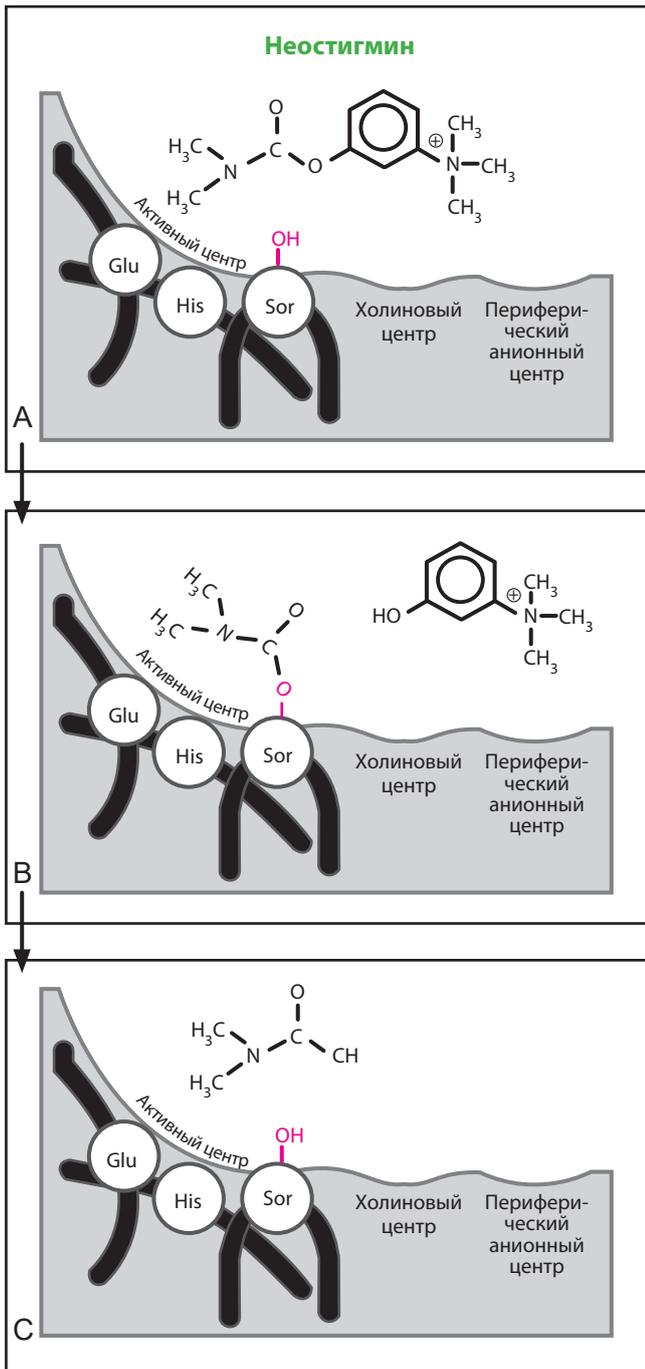


Рис. 4. Взаимодействие неостигмина с ацетилхолинэстеразой в активном центре [34].

ских соединений в областях мозга, ответственных за память, обучение, поведение и эмоциональные реакции, а также высшие психические функции [27]. Однако указывается, что потеря холинергических синаптических связей имеет центральное значение для симптомов БА, таким образом, эффективной стратегией лечения является применение ИХЭ, чтобы регулировать концентрацию АХ в головном мозге [27]. Хотя ИХЭ известны в качестве препаратов для поддерживающего лечения деменции при БА, их назначают и при других видах деменции

(например, деменции с тельцами Леви [28]), а также при неврологических нарушениях (например, травмах головы) [29]. Ривастигмин, ингибирующий как АХЭ, так и БХЭ, приносит пользу пациентам с деменцией [30, 31]. Кроме того, в двойном слепом клиническом исследовании обнаружено, что введение ИХЭ снижает ноцицептивную болевую реакцию и оказывает обезболивающее действие [32]. Антихолинэстеразный препарат длительного действия неостигмин не имеет нейротоксических побочных эффектов, которые наблюдаются у других системных ИХЭ при введении в субарахноидальное пространство, вероятно, из-за неспособности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [33]. Таким образом, более длительное действие и отсутствие нейротоксичности делает неостигмин эффективным выбором при хронической боли. Такое более широкое применение приведет к росту числа назначений ИХЭ. В настоящем обзоре кратко описано влияние ИХЭ на когнитивную функцию и хроническую боль.

1.4 Неостигмин

Неостигмин — парасимпатомиметический препарат, который называют карбаматным ингибитором, так как он считается производным эфира карбаминовой кислоты (рис. 3) [34]. Он часто применяется в качестве анестетика для обращения действия недеполяризирующих нервно-мышечных блокаторов [36]. В общем, он обратимо ингибирует фермент АХЭ, повышая концентрацию АХ в местах холинергической передачи. [37]. Неостигмин косвенно стимулирует никотиновые и мускариновые рецепторы [37]. Мускариновые рецепторы присутствуют на холинергических вставочных нейронах дорсального рога в студенистом веществе III и V пластин спинного мозга [38]. Никотиновые субъединицы α^3 , $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, β^2 , β^3 и $\beta 4$ экспрессируются на первичных афферентных окончаниях и тормозных вставочных нейронах, а также нисходящих норадренергических волокнах [38] дорсального корешкового ганглия [39] и микроглии [40]. В отличие от других местных анестетиков, неостигмин не вызывает неспецифической блокады аксонов [41]. Кроме того, неостигмин связывается с альбумином сыворотки на 15–20 %, и время его полувыведения составляет от 42 до 60 минут [42]. В норме неостигмин гидролизуется холинэстеразой и метаболизируется ферментами микросом печени [42]. Также он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь [42]. Неостигмин не проникает через ГЭБ в достаточной степени, частично из-за того, что является четвертичным амидом, и гликопротеин-переносчик (P-gp) с капиллярной стороны ГЭБ удерживает неостигмин снаружи [43].

Таблица 1. Ноцицептивные афферентные волокна и их стимуляция [46]

Типы раздражителя	Аβ	Аδ	С
Ноцицептивная стимуляция	Легкое прикосновение, проприоцепция	Температура, ноцицепция (механическая, термическая)	Ноцицепция (механическая, термическая и химическая)

1.5 Механизм действия

Являясь ингибитором АХЭ, неостигмин обратимо ингибирует активный центр АХЭ за счет карбамилрования серина (рис. 4) [34]. Таким образом, он усиливает холинергическую передачу, способствуя передаче импульсов через нервно-мышечное соединение [44]. В конечном итоге неостигмин гидролизуется холинэстеразой и метаболизируется ферментами микросом печени [44]. Неостигмин обладает как периферическим (при местном введении), так и центральным (спинальное и эпидуральное введение) обезболивающим действием [45]. Хотя центральное введение неостигмина вызывает нежелательные явления, такие как зуд и тошнота [41], он может быть эффективен при хронической боли [45]. Центральное введение неостигмина с антиноцицептивной целью потенциально уменьшает боль за счет подавления нескольких систем афферентных волокон (волокна Аβ, С, Аδ) (табл. 1) [45]. При периферическом введении неостигмин не проникает через ГЭБ и поэтому не вызывает центральных побочных явлений [47]. Однако центральное введение неостигмина обеспечивает более выраженное обезболивающее действие при хронической боли, чем периферическое [47].

1.6 Терапевтический потенциал

В рандомизированном, проспективном клиническом исследовании интратекальное введение неостигмина после операции оказывало более длительное обезболивающее действие, чем интратекальное введение фентанила, при лучшей гемодинамической стабильности и меньших нежелательных явлениях [48]. Однако степень успеха может различаться в зависимости от способа введения неостигмина [15]. В обзоре литературы интратекальное введение применялось ограничено в связи с высокой частотой побочных явлений, таких как тошнота и рвота [15]; таким образом, возможно, что снижение дозы неостигмина при интратекальном введении может снизить нежелательные побочные явления. С другой стороны, эпидуральное введение эффективно и хорошо переносится как при обезболивании родов, так и при послеоперационном применении [15]. Кроме того, каудальное эпидуральное введение обеспечивает эффективное обезболивание при послеоперационной боли, однако некоторые исследования показали, что это связано с некоторыми побочными

явлениями, такими как рвота [15]. Интересно, что внутрисуставное введение дозы 500 мкг эффективно для послеоперационного обезбоживания без серьезного увеличения побочных явлений [15].

В исследовании *in vivo* на крысах интратекальное введение неостигмина облегчало холодовую аллодинию в зависимости от дозы [49]. При интратекальном введении неостигмин обладает синергическим антиаллодиническим действием с другими обезболивающими препаратами, что позволяет вводить неостигмин интратекально в низкой дозе без нежелательных побочных явлений [49]. Согласно обзору литературы, малая доза неостигмина, введенная интратекально в сочетании с другими обезболивающими препаратами (морфин, кетамин, бупивакаин, налоксон и клонидин), может оказать полезный обезболивающий эффект при хронической боли при меньшем числе побочных явлений [50].

1.7 Ривастигмин

Ривастигмин — ИХЭ, по структурной форме отличающийся от большинства используемых ИХЭ (рис. 5) [51]. Он считается псевдо-необратимым в связи с длительным ингибирующим действием на АХЭ и БХЭ до 10 ч [51]. Ривастигмин обладает избирательным действием, воздействуя на центральную нервную систему, но не на периферическую, таким образом, он вызывает меньше побочных явлений, чем другие ИХЭ, такие как физостигмин, у которых больше побочных

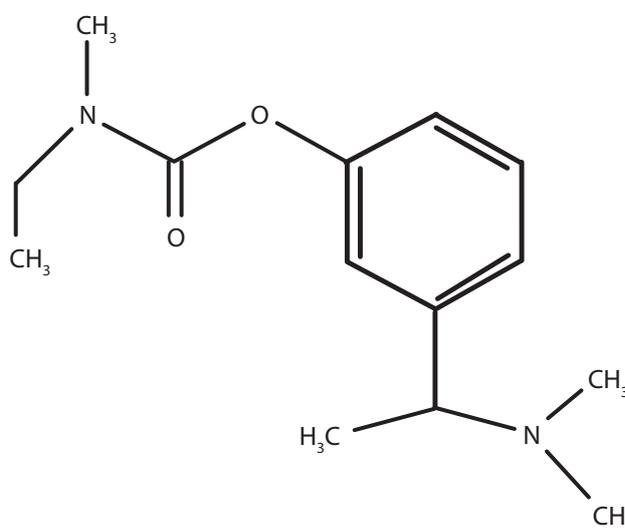


Рис. 5. Структурные формулы ривастигмина [51].

явлений со стороны сердца и мышц [52]. Ривастигмин вызывает главным образом желудочно-кишечные симптомы в качестве побочных явлений [51]. Он быстро всасывается после приема внутрь и обладает биодоступностью 0,355 при низком связывании с белками около 40 % [51]. Кроме того, время полувыведения менее 2 ч [51]. Действительно, он превращается в неактивный метаболит в месте действия, не подвергаясь метаболизму в печени [51]. Ривастигмин оказывает значительное ингибирующее действие на АХЭ в зависимости от дозы [51]. В клинической практике ривастигмин считается терапевтическим препаратом для лечения деменции при БА [51].

1.8 Механизм действия

В целом, АХЭ, основной холинэстеразный фермент, расщепляет АХ, связываясь с ним двумя центрами, в частности, анионным центром и эстеразным центром [51]. Однако ривастигмин карбамилирует эстеразный центр АХЭ за счет карбаматной функциональной группы (NH_2COOH) на 10 ч, оказывая длительное ингибирующее действие [53]. В отличие от некоторых других ИХЭ, таких как такрин и донепезил, после воздействия ривастигмина эстеразный центр холинэстеразы остается карбамилированным даже после гидролиза [53]. Затем фенольное производное удаляется из организма [53]. Наконец, карбамилированная форма АХЭ мешает дальнейшему гидролизу АХ [51]. Кроме того, АХЭ существует в двух формах, тетрамерной (G4) и мономерной (G1) [54]. В отличие от такрина и физостигмина, ривастигмин предпочтительно ингибирует G1 — в 4–6 раз сильнее, чем форму G4 [55]. Количество формы G4 в коре и гиппокампе резко снижается при БА, тогда как количество формы G1 остается неизменным [51]. Форма G4 участвует в регуляции АХ, тогда как форма G1 участвует в его деградациии, не связанной с высвобождением АХ [51]. Таким образом, возможно, что ривастигмин, селективно ингибирующий форму G1 АХЭ, может быть полезен для лечения деменции при БА [51]. Значение имеет то, что ривастигмин при введении в центральную нервную систему ингибирует АХЭ и БХЭ в равной степени, и обе они имеют патофизиологическое значение у больных БА (невритные бляшки и нейрофибриллярные клубки) [56, 57].

Недавно было показано, что ривастигмин позволяет лечить когнитивные нарушения за счет ингибирования ХЭ (холинергический эффект), а также обладает нехолинергическими эффектами за счет влияния на количество А β в головном мозге, то есть служит нейропротектором [58]. Ожидается, что ривастигмин повышает печеночный клиренс А β и препятствует прохождению А β через ГЭБ [59]. Кроме того, ривастигмин активирует Р-гр и белок, родственной рецепто-

ру липопротеина 1, количество которых снижается при старении и заболеваниях пожилого возраста, приводя к высокому содержанию А β в мозге [59].

1.9 Терапевтический потенциал

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ривастигмин оказывал статистически значимое благоприятное действие в виде улучшения когнитивной функции, повышение ежедневной активности и улучшения оценки по шкале состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц (CIBIC-Plus) больных БА [60]. В обзоре литературы ривастигмин обладал потенциальной эффективностью при деменции, вызванной БА, при меньшем количестве побочных явлений независимо от дозы и способа введения [61]. Однако трансдермальное введение ривастигмина, особенно в высокой дозе, может привести к более выраженному улучшению деменции при БА по сравнению с приемом внутрь, поскольку описано несколько случаев, когда больные забывали принимать препарат [62]. В открытом расширенном исследовании длительностью 24 недели не было выявлено каких-либо значимых клинических побочных явлений при применении трансдермальной формы ривастигмина в низкой и высокой дозе для пациентов с БА от легкой до умеренной степени [63]. Однако показано, что высокая трансдермальная доза оказывает более выраженное положительное влияние на когнитивную функцию больных БА, и это может быть эффективно для лечения деменции при тяжелой БА [63].

Плацебо-контролируемое исследование показало, что, хотя ривастигмин не связан с общим впечатлением улучшения при легком когнитивном нарушении при БА, он значительно улучшает клиническую оценку когнитивных способностей, меру, основанную на функционировании, а также состояния здоровья, связанного с болезнью, и тревожности [64]. Кроме того, ривастигмин может улучшить несколько элементов контроля позы у пациентов с БА и деменцией, в частности, оценки риска падения утвержденным способом и среднюю скорость перемещения центра давления [65]. Действительно, ривастигмин вызывает клиническое улучшение когнитивных и нейропсихиатрических симптомов и уменьшает галлюцинации и поведенческие симптомы у пациентов, страдающих от деменции с тельцами Леви [66]. В этом исследовании введение ривастигмина быстро устраняло нарушения поведения и сна у женщин с деменцией с тельцами Леви [67]. Таким образом, ривастигмин играет значительную роль в улучшении когнитивной функции при старении и возрастных заболеваниях.

2. ОБСУЖДЕНИЕ

Число пациентов с деменцией и хронической болью постепенно увеличивается. Обычно они страдают от постоянной боли длительностью более 6 месяцев [68]. Хроническая боль у людей с когнитивными нарушениями вызывает растущее беспокойство в связи со старением мирового населения. Однако, несмотря на высокую распространенность боли у таких людей, особенно пожилых, оценить боль и принять меры довольно сложно в связи с тем, что когнитивные функции и способность к коммуникации часто нарушены [15]. Это ставит серьезный вопрос: как точно пациенты с деменцией и другими хроническими когнитивными нейродегенеративными нарушениями воспринимают боль [69]. В 2016 г. в исследовании было сделано заключение об отсутствии официальных рекомендаций по оценке боли и обезболиванию у людей с деменцией, живущих в домах престарелых. Эффективность обезболивающих препаратов, применяющихся при боли или нейропсихиатрических нарушениях поведения, связанных с деменцией, не изучена в достаточной мере [70]. Этот обзор дает дополнительные доказательства, относящиеся к облегчению боли и лечению когнитивных нарушений, и показывает некоторую пользу ривастигмина при лечении легких когнитивных нарушений при заболеваниях пожилого возраста [71], а также неостигмина при хронической боли. Во многих фармакологических исследованиях оценивалась эффективность и безопасность ИАХЭ путем клинической оценки эффекта ривастигмина в сочетании с другими препаратами, такими как галантамин и донепезил, при этом показан слабый клинический эффект в отношении когнитивной функции [72].

В нескольких исследованиях ИАХЭ показали свою пользу для восстановления когнитивного процесса и при хронической боли. Неудивительно, что ИАХЭ, такие как ривастигмин, применяются для симптоматического лечения БА от легкой до умеренной степени. Кроме того, ривастигмин ингибирует как АХЭ, так и БХЭ, и предпочтительно ингибирует G1-форму АХЭ [73]. Кроме того, ривастигмин может улучшить когнитивные функции у пациентов с БП и деменцией с тельцами Леви. Предыдущие результаты, описанные в литературе, подтвердили, что внимание является ключевой областью функционирования таких пациентов [74]. Кроме того, отмечено, что ривастигмин улучшает память. Таким образом, исследование показывает важность оценки всех аспектов когнитивной функции с помощью чувствительных и надежных показателей, чтобы доказать приемлемость для пациентов [74]. Неостигмин, с другой стороны, клинически одобрен для лечения пациентов с хронической болью и сопутствующими когнитивными нарушения-

ми, особенно пожилых. Неостигмин можно вводить разными путями, однако чаще всего при хронической боли применяется интратекальный или эпидуральный способ [15]. При боли неостигмин действует аддитивно или даже синергически с обезболивающими препаратами, такими как морфин или клонидин, тем самым обеспечивая более длительное послеоперационное обезболивание, чем каждый из препаратов по отдельности [15]. Кроме того, эпидуральное введение неостигмина, как для послеоперационного обезболивания, так и для обезболивания родов, безопасно, эффективно и легко переносится [75]. Эти данные основаны на клиническом наблюдении эффективности неостигмина при послеоперационной боли [15]. К сожалению, введение неостигмина в более высоких дозах в центральную нервную систему может вызвать некоторые нежелательные явления, например, тошноту.

При рассмотрении результатов обзора литературы важно отметить несколько проблем, таких как размер изученной выборки и длительность исследования в каждой рассматриваемой статье. Большинство рассмотренных клинических исследований кратковременные и проводились в малой выборке. Однако в некоторых из них есть длительный период последующего наблюдения. Такие различия в параметрах между исследованиями могут привести к расходящимся результатам. Несмотря на это ограничение, в данном обзоре используется научный способ, позволяющий избежать систематической погрешности в исследовании. Важно то, что необходимы высококачественные исследования, чтобы подтвердить возможности применения используемых в настоящее время препаратов для лечения когнитивных нарушений и хронической боли, особенно у пожилого населения. Для лечения когнитивной дисфункции и хронической боли д-р Gilbert Blaise и его группа в настоящее время рассматривают и разрабатывают новую комбинацию из пяти препаратов (GBM-5), подбирая дозы и терапевтический подход в зависимости от состояния пациентов [50, 76]. Цель исследования GBM-5, начавшегося в 2015 г. — представить препарат длительного действия (несколько недель), который применяется в низкой дозе, облегчает хроническую боль и снижает потребность в обезболивающих, улучшает когнитивную функцию и повышает качество жизни [50, 76].

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИХЭ применяются для лечения различных заболеваний людей на протяжении десятилетий и чаще всего обладают общим механизмом действия, ингибирующим АХЭ. Ривастигмин обладает двойным действием, ингибируя как АХЭ, так и БХЭ, при лечении

НЕЙРОМИДИН

Несмотря на то, что при когнитивном дефиците (в том числе при болезни Альцгеймера (БА)) имеется повреждение нескольких медиаторных систем, ведущую роль в патогенезе этого состояния играет недостаток ацетилхолина (АХ). Помимо центральных механизмов реализации эффектов АХ в регуляции когнитивной деятельности, существуют и периферические. Нейромидин — особый представитель антихолинэстеразных препаратов обладает как периферическим, так и центральным эффектами. Помимо ацетилхолинэстеразы, Нейромидин ингибирует также бутирилхолинэстеразу, что позволяет использовать этот препарат особенно на поздних стадиях БА, когда повышается активность этого фермента. Положительный эффект Нейромидина на когнитивные функции отмечается как при легкой и умеренной степени когнитивного дефицита, так и при тяжелом когнитивном дефекте. Причем, при легкой степени когнитивных

расстройств Нейромидин может применяться в виде монотерапии, при более тяжелых формах деменции — только в составе комплексного лечения.

Положительный эффект Нейромидина при БА чаще всего отмечается уже через 2 недели от начала терапии. При приеме Нейромидина у пациентов с когнитивной дисфункцией наблюдаются следующие положительные эффекты: облегчение воспроизведения «старых» знаний — нивелирование селективной ретроградной амнезии; облегчение запоминания текущих событий, абстрагирования и мышления; возрастание объема слухоречевой и зрительной памяти. Также, Нейромидин оказывает психостимулирующее действие у таких больных в виде уменьшения апатии, психомоторной заторможенности.

Кроме того, Нейромидин имеет большую терапевтическую широту (диапазон доз от клинически эффективной до минимально токсичной, вы-

зывающей побочные явления). Подобная отличительная особенность действия Нейромидина весьма существенна для лиц пожилого и старческого возраста, у которых ятрогенные аспекты лечения, назначаемого по различным показаниям, актуальны как ни в какой другой возрастной группе. Обычно Нейромидин назначается в дозе 60 мг/сут, при этом оптимальная продолжительность терапии может составлять 6 месяцев и более при необходимости. Нейромидин благоприятно сочетается с нейрометаболическими, полипептидными препаратами, противосудорожными, анксиолитиками. Таким образом, антихолинэстеразные препараты (Нейромидин) являются важной частью терапии пациентов с когнитивным дефицитом.

Литература к комментарию

Обзор сделан на основании книги: Дамулин И.В., Живолупов С.А. и соавт. «Нейромидин в клинической практике» 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016 — 60 стр.

деменции от легкой до умеренной степени, особенно связанной с БА, БП и болезнью телец Леви. Неостигмин — парасимптомиметик, обеспечивающий обезболивание, опосредованное холинэргическими эффектами, и применяется в качестве вспомогательного препарата вместе с обезболивающими с разными способами введения и разной степенью успеха. Однако интратекальное введение неостигмина рекомендуется в ограниченном числе случаев хронической боли, чтобы обеспечить дозо-зависимое обезболивание и ограничить нежелательные явления, в частности, тошноту и рвоту, которые возникают часто.

Литература

1. Merskey H., and N. Bogduk. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed.. 1994; IASP Press: Seattle, Wash
2. D. E. Moulin, A. J. Clark, M. Speechley, and P. K. Morley-Forster. Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag.* 7: 2002; 179–184
3. D. Schopflocher, P. Taenzer, and R. Jovey. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag.* 16: 2011; 445–450
4. C. B. Johannes, T. K. Le, X. Zhou, J. A. Johnston, and R. H. Dworkin. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain.* 11: 2010; 1230–1239
5. C. Harstall, and M. Ospina. How prevalent is chronic pain. *Pain Clin Updates.* 11: 2003; 1–4
6. H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, and D. Gallacher. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J pain.* 10: 2006; 287–333
7. R. D. Treede, W. Rief, A. Barke, Q. Aziz, M. I. Bennett, and R. Benoliel, et al. *A classification of chronic pain for ICD-11.* *Pain.* 156: 2015; 1003
8. R. P. Hart, J. B. Wade, and M. F. Martelli. Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Curr Pain Headache Rep.* 7: 2003; 116–126
9. K. Prefontaine, and A. Rochette. A literature review on chronic pain: the daily overcoming of a complex problem. *Br J Occup Ther.* 76: 2013; 280–286
10. O. Moriarty, B. E. McGuire, and D. P. Finn. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 93: 2011; 385–404
11. G. Magni, M. Marchetti, C. Moreschi, H. Merskey, and S. R. Luchini. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination I. Epidemiologic follow-up study. *Pain.* 53: 1993; 163–168
12. M. S. Nadar, Z. Jaseem, and F. S. Manee. The cognitive functions in adults with chronic pain: a comparative study. *Pain Res Manag.* 2016: 2016
13. J. E. Graham, K. Rockwood, B. L. Beattie, R. Eastwood, S. Gauthier, and H. Tuokko, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet.* 349: 1997; 1793–1796
14. Social Development Canada. Government of Canada — Action for Seniors report. Canada. ca. Innovation, Science and Economic Development Canada, Available at: <https://www.canada.ca/en/employment-social-development/programs/seniors-action-report.html>, 2018, Accessed March 11, 2019

15. A. S. Habib, and T. J. Gan. Use of neostigmine in the management of acute postoperative pain and labour pain. *CNS Drugs*. 20: 2006; 821–839
16. H. Kehlet. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 78: 1997; 606–617
17. J. C. Eisenach. Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sci*. 64: 1999; 549–554
18. P.V. Naser, and R. Kuner. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neuroscience*. 387: 2018; 135–148
19. L. F. Borges, and S. D. Iversen. Topography of choline acetyltransferase immunoreactive neurons and fibers in the rat spinal cord. *Brain Res*. 362: 1986; 140–148
20. D. K. Lahiri, D. M. Chen, P. Lahiri, S. Bondy, and N. H. Greig. Amyloid, cholinesterase, melatonin, and metals and their roles in aging and neurodegenerative diseases. *Ann New York Acad Sci*. 1056: 2005; 430–449
21. S. O. Bachurin, E. P. Shevtsova, E. G. Kireeva, G. F. Oxenkrug, and S. O. Sablin. Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann New York Acad Sci*. 993: 2003; 334–344
22. N. C. Inestrosa, S. Urra, and M. Colombres. Acetylcholinesterase (AChE) — amyloid- β -peptide complexes in Alzheimer's disease. The Wnt signaling pathway. *Curr Alzheimer Res*. 1: 2004; 249–254
23. T. Day, and S. A. Greenfield. A peptide derived from acetylcholinesterase induces neuronal cell death: characterisation of possible mechanisms. *Exp Brain Res*. 153: 2003; 334–342
24. M. W. Jann, K. L. Shirley, and G. W. Small. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 41: 2002; 719–739
25. M. Weinstock. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS drugs*. 12: 1999; 307–323
26. G. W. Small, P.V. Rabins, P.P. Barry, N. S. Buckholz, S. T. DeKosky, and S. H. Ferris, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 278: 1997; 1363–1371
27. R. Mayeux, and M. Sano. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 341: 1999; 1670–1679
28. A. K. Howard, A. E. Thornton, S. Altman, and W. G. Honer. Donepezil for memory dysfunction in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 16: 2002; 267–270
29. D. Bentué-Ferrer, O. Tribut, E. Polard, and H. Allain. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 17: 2003; 947–963
30. C. G. Ballard. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur Neurol*. 47: 2002; 64–70
31. N. H. Greig, T. Utsuki, Q. S. Yu, X. Zhu, H. W. Holloway, and T. Perry, et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin*. 17: 2001; 159–165
32. J. Petersson, T. E. Gordh, P. Hartvig, and L. Wiklund. A double-blind trial of the analgesic properties of physostigmine in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 30: 1986; 283–288
33. P. Taylor. Anticholinesterase agents. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed.. 2011; Macmillan: New York; 239–254
34. L. Wecker. Brody's Human Pharmacology: Mechanism-based Therapeutics. 2018; Elsevier Health Sciences: Philadelphia, PA
35. Prostigmin (Neostigmine): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses. RxList, Available at: <https://www.rxlist.com/prostigmin-drug.htm>, 2016, Accessed March 17, 2019
36. T. N. Calvey, M. Wareing, N. E. Williams, and K. Chan. Pharmacokinetics and pharmacological effects of neostigmine in man. *Br J Clin Pharmacol*. 7: 1979; 149–155
37. Neostigmine methylsulfate. National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5824>, 2017, Accessed March 16, 2019
38. M. Vindler, and J. C. Eisenach. Plasticity of spinal nicotinic acetylcholine receptors following spinal nerve ligation. *Neurosci Res*. 48: 2004; 139–145
39. J. R. Genzen, W. Van Cleve, and D. S. McGehee. Dorsal root ganglion neurons express multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *J Neurophysiol*. 86: 2001; 1773–1782
40. M. S. Thomsen, and J. D. Mikkelsen. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands methyllycaonitine, NS6740 and GTS-21 reduce lipopolysaccharide-induced TNF- α release from microglia. *J Neuroimmunol*. 251: 2012; 65–72
41. D. D. Hood, J. C. Eisenach, and R. Tuttle. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology*. 82: 1995; 331–343
42. Neostigmine. DrugBank, Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01400>, 2019, Accessed March 19, 2019
43. H. Breivik. The burden of central anticholinergic drugs increases pain and cognitive dysfunction. More knowledge about drug-interactions needed. *Scand J Pain*. 17: 2017; 186–188
44. G. T. Trevisani, N. H. Hyman, and J. M. Church. Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum*. 43: 2000; 599–603
45. H. Buerkle, M. Boschin, M. A. Marcus, G. Brodner, R. Wusten, and H. Van Aken. Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model. *Anesth Analg*. 86: 1998; 1027–1032
46. S. Marchand. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin N Am*. 34: 2008; 285–309
47. G. R. Lauretti, R. de Oliveira, M. V. Perez, and C. A. Paccola. Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth*. 12: 2000; 444–448
48. M. L. Shakya, A. S. Yadav, and S. Dwivedi. Comparative evaluation of intrathecal neostigmine with intrathecal fentanyl for post-operative pain relief. *Int J Sci Study*. 4: 2016; 168–171
49. J. S. Kroin, A. Buvanendran, M. Kari, L. A. Jain, and K. J. Tuman. Anti-allodynic effect of intrathecal pregabalin and neostigmine in rats with neuropathic pain. *Anesthesiology*. 109: 2008; A599
50. Eldufani J. Role of the multidrug-based approach to control chronic pain and cognitive impairment in people with chronic refractory pain: literature review, Master Thesis from University of Montreal.
51. M. W. Jann. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy*. 20: 2000; 1–2
52. M. Weinstock. Possible role of the cholinergic system and disease models. Advances in Research on Neurodegeneration. 1997; Springer: Vienna; 93–102
53. A. Enz, and P. Floersheim. Cholinesterase inhibitors: an overview of their mechanisms of action. Alzheimer Disease. 1997; Birkhäuser: Boston; 211–215
54. R. Anand. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease; an overview. *J Drug Devel Clin Prac*. 8: 1996; 109–116
55. A. Enz, R. Amstutz, H. Boddeke, G. Gmelin, and J. Malanowski. Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. Progress in brain research. Vol. 98: 1993; Elsevier Science Publishers B.V.: Amsterdam, The Netherlands; 431–438
56. E. Giacobini. The second generation of cholinesterase inhibitors: pharmacological aspects. Cholinergic basis for Alzheimer therapy. 1991; Birkhäuser: Boston, MA; 247–262
57. N. R. Cutler, R. J. Polinsky, J. J. Sramek, A. Enz, S. S. Jhee, and L. Mancione, et al. Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 97: 1998; 244–250
58. H. G. Kim, M. Moon, J. G. Choi, G. Park, A. J. Kim, and J. Hur, et al. Donepezil inhibits the amyloid-beta oligomer-induced microglial activation in vitro and in vivo. *Neurotoxicology*. 40: 2014; 23–32
59. L. A. Mohamed, H. Qosa, and A. Kaddoumi. Age-related decline in brain and hepatic clearance of amyloid-beta is rectified by the cholinesterase inhibitors donepezil and rivastigmine in rats. *ACS Chem Neurosci*. 6: 2015; 725–736
60. J. S. Birks, and J. G. Evans. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev, 201510.1002/14651858.CD001191.pub³
61. Sarwary M. Comparison of cognitive decline medications of Alzheimer's disease: Efficacy and safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine, Degree Thesis in Pharmacy from Umeå University.
62. R. Reñé, J. Ricart, and B. Hernández. From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Neurologia*. 29: 2014; 86–93
63. M. R. Farlow, G. T. Grossberg, C. H. Sadowsky, X. Meng, and D. M. Velting. A 24-week, open-label extension study to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 13.3 mg/24 h rivastigmine patch in patients with severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Associated Disord*. 29: 2015; 110–116
64. E. Mamikonyan, S. X. Xie, E. Melvin, and D. Weintraub. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study. *Movement Disord*. 30: 2015 Jun; 912–918
65. J. McDonald, E. Pourcher, A. Nadeau, and P. Corbeil. A randomized trial of oral and transdermal rivastigmine for postural instability in Parkinson disease dementia. *Clin Neuropharmacol*. 41: 2018; 87–93
66. K. A. Madson, and S. Brown. Rivastigmine: Dementia with Lewy bodies. *Hosp Pharm*. 51: 2016; 129–131
67. M. Terzaghi, V. Rustioni, R. Manni, C. Pacchetti, R. Zangaglia, and M. Ossola. Agrypnia with nocturnal confusional behaviors in dementia with Lewy bodies: immediate efficacy of rivastigmine. *Movement Disord*. 25: 2010; 647–649
68. G. Pickering, D. Jourdan, and C. Dubray. Acute versus chronic pain treatment in Alzheimer's disease. *Eur J Pain*. 10: 2006; 379–384
69. A. L. Horgas, and A. F. Elliott. Pain assessment and management in persons with dementia. *Nurs Clin North Am*. 39: 2004; 593–606
70. B. S. Husebo, W. Achterberg, and E. Flo. Identifying and managing pain in people with Alzheimer's disease and other types of dementia: a systematic review. *CNS Drugs*. 30: 2016; 481–497
71. H. H. Feldman, S. Ferris, B. Winblad, N. Sfikas, L. Mancione, and Y. He, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 6: 2007; 501–512
72. R. S. Doody, S. H. Ferris, S. Salloway, Y. Sun, R. Goldman, and W. E. Watkins, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 72: 2009; 1555–1561
73. S. Bhattacharya, and D. Montag. Acetylcholinesterase inhibitor modifications: a promising strategy to delay the progression of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 10: 2015; 43–45
74. K. A. Wesnes, I. G. McKeith, R. Ferrara, M. Emre, T. Del Ser, and P. F. Spano, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Demen Geriatr Cogn Disord*. 13: 2002; 183–192
75. W. Prado, and A. Goncalves. Antinociceptive effect of intrathecal neostigmine evaluated in rats by two different pain models. *Braz J Med Biol Res*. 30: 1997; 1225–1231
76. S. Abdolmohammadi, P. O. Hétu, A. Néron, and G. Blaise. Efficacy of an intrathecal multidrug infusion for pain control in older adults and in end-stage malignancies: a report of three cases. *Pain Res Manag*. 20: 2015; 118–122

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, экстрапирамидные 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 обструктивными 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. **Особые указания.** Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. 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 (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающиеся 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 грудной клеткой, 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, бессонливость, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холинорецепторы: атропин, циклодол, метацил 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-холинимитическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинэргического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинэргическими 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, аминогликозидов, 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 аптеки:** по рецепту. **СНП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

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

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

RUNE00024 D1.08.2020

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