

Особенности клинико-фармакологического применения препаратов для улучшения метаболизма клеток ГОЛОВНОГО МОЗГА

DOC.BY



КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦНС

(ноотропные препараты, «стимуляторы
познания»)

СОГЛАСНО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ВОЗ

- ▶ Ноотропы – это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям – гипоксии, травмам, интоксикациям.
- ▶ Общепринятой классификации ноотропов не существует и к этому классу принято относить лекарственные средства различных фармакотерапевтических групп, тем или иным способом оказывающие влияние на метаболизм нейронов или гипотетически имеющие нейропротективный эффект. В основе действия ноотропов на ЦНС лежат два важнейших эффекта – влияние на **интеллектуально-мнестические функции** и **церебропротекторный эффект**.

Термин «ноотропный» составлен из греч. νοῦς — разум и τροπή — ворочу, мешаю, изменяю. Его ввели в 1972 году для описания влияния на сенситивно-когнитивную сферу эффектов пирацетамола.

Позже похожие эффекты были замечены и в других веществах или комплексах веществ. В англоязычной научной литературе их часто называют **smart drugs**

Ноотропы не имеют самостоятельного класса в международной классификации лекарственных средств и объединены с психостимуляторами в выделенную фармакотерапевтическую группу с **АТХ-кодом N06BX**.

Классификация ноотропов

ИСТИННЫЕ НООТРОПЫ

- Пирролидоновые ноотропы (ноотропил, луцетам)
- Холинергические средства, усиливающие синтез и высвобождение ацетилхолина
 - Агонисты холинергических рецепторов (глиатилин)
 - Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (экселон)
 - Препараты смешанного действия (инстенон)
- Нейропептиды и их аналоги (семакс, церебролизин, кортексин, актовегин)
- Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (акатинол)

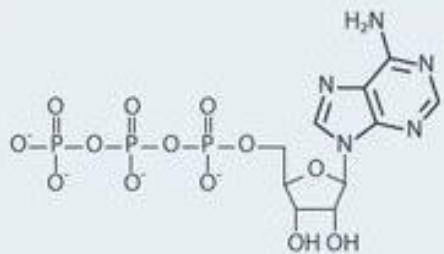
НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

- | Активаторы метаболизма мозга (пентоксифиллин, актовегин, инстенон)
- | Церебральные вазодилляторы (оксибрал, кавинтон)
- | Антагонисты кальция (циннаризин)
- | Антиоксиданты (энцефабол, тиоктаcid, мексидол)
- | Вещества, влияющие на систему ГАМК (фенотропил, пантогам, пикамилон, фенибут)
- | Вещества из разных групп (инстенон, Гинкго Билоба)

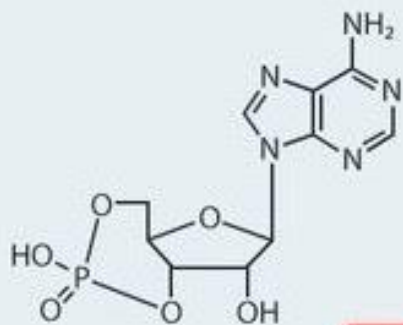
НООТРОПЫ СПОСОБНЫ:

- ▶ оказывать психостимулирующее, антиастеническое, седативное, антидепрессивное, антиэпилептическое, собственно ноотропное, мнемотропное, адаптогенное, вазовегетативное, антипаркинсоническое, антидискинетическое действие, а также повышают уровень бодрствования и ясность сознания. Препараты данной группы улучшают функции памяти, восприятия, внимания, мышления, ориентации, повседневную активность, т.е. именно те функции, которые в наибольшей степени подвержены возрастным нарушениям, стрессовым и травматическим воздействиям.

ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА АТФ



ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА цАМФ



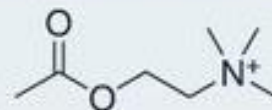
ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА БЕЛКА И ФОСФОЛИПИДОВ

ПОВЫШЕНИЕ БИОЭНЕРГЕТИКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

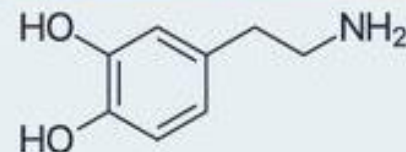


СИНТЕЗ И ВЫДЕЛЕНИЕ МЕДИАТОРОВ

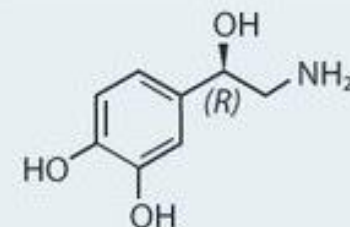
ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА АЦЕТИЛХОЛИНА



ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА ДОФАМИНА



ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА НОРАДРЕНАЛИНА



АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Снижение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ)

МНЕМОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ

За счет агонизма с рецепторами для нейропептидов памяти:
- фрагменты АКТГ

УЛУЧШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

- Расширение мозговых сосудов
- снижение агрегации тромбоцитов и про...

В ОСНОВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕЖИТ НЕСКОЛЬКО МЕХАНИЗМОВ:

улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты);

активация упластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков;

усиление процессов синаптической передачи в ЦНС;

улучшение утилизации глюкозы;

мембраностабилизирующее действие.

Ныне основными механизмами действия ноотропных средств считаются влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга.

Доказано, что ноотропы активируют аденилатциклазу, повышают её концентрацию в нейроне. А повышенный уровень циклического АМФ (каскадом мало изученных на сегодня внутриклеточных реакций) ведёт через изменение потока внутриклеточных ионов K^+ и Ca^{2+} к ускоренному высвобождению медиатора (серотонина) из сенсорного нейрона.

Помимо этого, активированная аденилатциклаза поддерживает стабильность выработки в клетке АТФ без участия кислорода, а в условиях гипоксии переводит метаболизм мозга в оптимально сохраняемый режим.

В ОТЛИЧИЕ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ МОБИЛИЗУЮЩЕГО ТИПА

Ноотропы **не вызывают** психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания и фармакологической зависимости.

В отличие от психостимуляторов, стимулирование нервных клеток ноотропами ведёт к повышению активности и выполнения, которые имеют не качественный, а количественный характер. Действие большинства ноотропов проявляется не сразу после первого приёма, как это наблюдается у психостимуляторов, а при длительном лечении.

- ▶ деменции различного генеза (сосудистой, сенильной, при болезни Альцгеймера),
- ▶ хронической цереброваскулярной недостаточности,
- ▶ психоорганическом синдроме,
- ▶ при последствиях нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы,
- ▶ интоксикации,
- ▶ нейроинфекции,
- ▶ интеллектуально-мнестических расстройствах (нарушение памяти, концентрации внимания, мышления), астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдроме,
- ▶ невротическом и неврозоподобном расстройстве,
- ▶ вегетососудистой дистонии,
- ▶ хроническом алкоголизме (энцефалопатия, психоорганический синдром, абстиненция),
- ▶ а также для улучшения умственной работоспособности.

**НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА ПРИМЕНЯЮТСЯ В
РОССИИ ПРИ СЛЕДУЮЩИХ СОСТОЯНИЯХ:**

В ПЕДИАТРИИ ОБОСНОВАННЫМИ ПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ НООТРОПОВ ЯВЛЯЮТСЯ:

задержка психического и речевого развития,
умственная отсталость,
последствия перинатального поражения ЦНС,
детский церебральный паралич,
синдром дефицита внимания.

Некоторые ноотропы используют для коррекции нейролептического синдрома (деанола ацеглумат, пиритинол, пантогам, гопантенная кислота), заикания (фенибут, пантогам), гиперкинезов (фенибут, гопантенная кислота, мемантин), расстройств мочеиспускания (никотиноил-ГАМК, пантогам), нарушений сна (глицин, фенибут, кальция гамма-гидроксибутират), мигрени (никотиноил-ГАМК, пиритинол, Семакс), головокружения (пирацетам, фенибут, гинкго билоба) для профилактики укачивания (фенибут, ГАМК). В офтальмологии (в составе комплексной терапии) применяют никотиноил-ГАМК (открытоугольная глаукома, сосудистые заболевания сетчатки и жёлтого пятна), гинкго билоба (старческая дегенерация жёлтого пятна, диабетическая ретинопатия).

СУЩЕСТВУЕТ 4 (ИНОГДА ГОВОРЯТ О 5) УРОВНЯ, ИЛИ СТЕПЕНИ, ДОКАЗАННОСТИ:

A («золотой стандарт» — это означает высокую достоверность утверждений об эффективности в отношении тех показаний, которые указаны для данного лекарства/вмешательства) до D(E) — утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют.

Кокрейновская библиотека, или база данных, — публикуемые регулярно независимые сводные данные об эффективности в медицине и хирургии того или иного вмешательства или лекарства.

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НЕ ИМЕЮТ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ, ОДОБРЕННЫХ FDA (УПРАВЛЕНИЕ ПО КОНТРОЛЮ НАД ПРОДУКТАМИ И ЛЕКАРСТВАМИ США), ВВИДУ ОТСУТСТВИЯ ОБЪЕКТИВНЫХ СВИДЕТЕЛЬСТВ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ КОРКОВОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ).

ДАЛЕЕ ПРИВОДИТСЯ КРАТКАЯ ВЫДЕРЖКА ОБ ИМЕЮЩИХСЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ДАННОЙ ГРУППЫ, ПУБЛИКУЕМАЯ НА ОСНОВАНИИ ТЕКСТА ПОСОБИЯ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ХИРУРГОВ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДГОТОВЛЕННОГО МЗСР РФ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ, И ИЗДАННОГО ГЭОТАР-МЕДИА.

Винпоцетин (международное название: Vinpocetinum; коммерческие названия, под которым препарат известен в России: Винпоцетин, Кавинтон). Резюме и дополнительные сведения: Не представлен в фармакопее США.²⁷ клинических испытаний с 1985 г.

Примечание: Все перечисленные показания к применению препарата имеют степень доказанности* не выше «С» (в основном «D»).

Пирацетам : Проведённые к настоящему времени систематические обзоры результатов имеющихся клинических исследований не подтвердили эффективность пирацетама. Необходимы дальнейшие исследования. Не представлен в Фармакопее США.

Фенибут : Не представлен в фармакопеях Великобритании и США. Примечание: Ни для одного из перечисленных показаний к применению не указана степень доказанности*.

(Фенотропил Патентованное лекарственное средство, субстанция и готовые лекарственные формы производятся в России.

Не представлено в Фармакопее США

Клинические испытания не зарегистрированы в Кокрейновской базе данных**.

Церебролизин Доказательных сведений об эффективности при большинстве показаний к настоящему времени нет. Не представлен в Фармакопее США и в АТХ-классификации.

Циннаризин Не представлен в фармакопее США.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ:

Лечение ноотропами со строгим соблюдением рекомендаций специалиста произведёт положительный эффект. Но стоит знать, что даже малейшее отклонение в дозировке, времени приёма, продолжительности лечения может вызвать противоположный эффект — даже лучшие ноотропы при неправильном применении могут усилить симптоматику заболевания, спровоцировать расстройство когнитивных функций.

При назначении ноотропов наши врачи следуют ряду положений:

Назначают препараты только после тщательного обследования и получения точного диагноза;

Устанавливают суточную и курсовую дозировку препаратов, нарушать которую нельзя;

Проводят тесты на сочетаемость ноотропов с рядом других назначенных пациенту лекарств;

Учитывают прочие факторы: возраст пациента, наличие патологий и т. д.

При учёте всех возможных рисков назначаемые ноотропы для улучшения памяти будут не только высокоэффективными, но и безопасными для пациента.

ПОПУЛЯРНЫЕ НООТРОПЫ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ, В СЛУЧАЕ НЕСОБЛЮДЕНИЯ ПРЕДПИСАНИЙ, ИМЕЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Пирацетам. Снижение интеллектуальных способностей, нарушение сна, приступы сонливости, чувство тревоги, раздражительность, деменция, ухудшение концентрации, проблемы с ЖКТ;

В связи с влиянием пирацетама на агрегацию тромбоцитов **следует соблюдать осторожность при назначении ЛС пациентам с нарушениями гемостаза, симптомами кровотечения, перед предстоящим хирургическим вмешательством, перенесенным хирургическим вмешательством (в том числе стоматологическим), факторами риска развития кровотечений (например, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), перенесенным ранее внутримозговым кровоизлиянием, приеме антикоагулянтов или антиагрегантов, в том числе низких доз аспирина.**

Противопоказан при: хорее Гентингтона; терминальной стадии почечной недостаточности; кровоизлияния в мозг (геморрагический инсульт);

во время беременности и в период грудного вскармливания.

Фенотропил. Гиперемия кожи, повышение АД, бросание в жар, приступы бессонницы, психомоторное возбуждение;

Семакс. Помимо раздражающего воздействия на слизистую оболочку при частом использовании, побочных действий выявлено не было.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Гамма-аминомасляная кислота(аминалон)- Возможны тошнота, рвота, бессонница, лабильность АД, диспепсия, повышение температуры тела, ощущение жара, одышка.

Усиливает действие бензодиазепинов, многих снотворных и противосудорожных средств.

Гамма-амино -бета-фенилмасляная кислота(фенибут)-Усиливает эффект противопаркинсонических средств, нейролептиков, снотворных, наркотических препаратов и наркотических анальгетиков.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства, печеночная недостаточность. С осторожностью: **эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.** При длительном применении необходимо контролировать показатели функции печени и картину периферической крови.

Гопантевая кислота(пантокальцин)- Способен ингибировать реакции ацетилирования, участвующие в механизмах инактивации прокаина (новокаина) и сульфамиламидов, благодаря чему достигается пролонгирование действия последних.Предотвращает побочное действие фенобарбитала, карбамазепина, антипсихотических средств (нейролептиков).

Действие гопантевой кислоты усиливается в сочетании с глицином, ксидифоном.

Цитиколин- Усиливает эффекты L-дигидроксифенилаланина.

Не следует применять цитиколин одновременно с лекарственными средствами, содержащими меклофеноксат.

Глицин- Снижает токсичность антиконвульсантов, нейролептиков, антидепрессантов. В сочетании со снотворными, транквилизаторами и нейролептиками суммируется эффект торможения ЦНС.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Холина альфосцерат(церепро)- Тошнота (вследствие допаминергической активации), в этом случае следует уменьшить дозу лекарственного средства. Возможны аллергические реакции. Очень редко возможны боль в животе и кратковременная спутанность сознания.

Церепролизат-При совместном применении антидепрессантов возможно усиление эффекта последних. При совместном применении возможно усиление эффекта ингибиторов моноаминоксидазы и повышение артериального давления.

Гинкго билоба-Не рекомендуется применение препарата пациентам, постоянно принимающим ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты (прямого и непрямого действия), а также препараты, понижающие свертываемость крови.

При применении с гипотензивными средствами, возможно потенцирование антигипертензивного эффекта.

Ницерголин -Может потенцировать кардиотропное влияние бета-адреноблокаторов; снижает вазоконстрикторный эффект симпатомиметиков, так как является антагонистом альфа-адренорецепторов. При одновременном приеме с антиагрегантами и антикоагулянтами следует учитывать, что ницерголин увеличивает влияние на гемостаз и, таким образом, может потенцировать удлинение времени кровотечения.

Нимодипин- Нимотоп метаболизируется с участием ферментов системы цитохром P450, поэтому препараты, индуцирующие или ингибирующие активность ферментов печени могут оказывать влияние на концентрацию нимодипина в плазме.

Нимодипин может понижать артериальное давление при совместном назначении с: диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами AT-1 рецепторов, другими антагонистами кальция, альфа-адреноблокаторами, метилдопой, ингибиторами фосфодиэстеразы.

Побочные эффекты ноотропов

1. Психические

- Тревога, раздражительность, нарушения сна, повышенная сексуальность
- Парадоксальные реакции: слабость, сонливость

2. Неврологические

- Тремор, повышение сухожильных рефлексов, головокружение

3. Соматические

- Диспептические расстройства, снижение аппетита, нарушение вкуса
- Головная боль
- Повышение АД и обострение сердечной недостаточности
- Субфебрилитет и озноб
- Изменение картины периферической крови (пиридитол)

4. Аллергические

- Кожная сыпь, зуд, гепатит

Противопоказания для применения ноотропов

1. Острые и хронические (декомпенсация) заболевания печени и почек
2. Повышенная чувствительность к препаратам
3. Эпилепсия
4. Коллагенозы
5. Миастения и гипокалиемия (оксибутират натрия)
6. Беременность и лактация

МОДАФИНИЛ

Самый популярный ноотроп в мире относится к классу аналептиков. Эти препараты оказывают влияние на центры продолговатого мозга, связанные с жизненно важными функциями — дыханием и кровообращением. Вообще модафинил предназначен для лечения нарколепсии, но активно используется студентами, учеными и фрилансерами, желающими выжать максимум из своего мозга в кратчайшие сроки. В 2008 году журнал TechCrunch назвал его «любимым препаратом предпринимателей». Из российских предпринимателей его больше всего оценил основатель сервиса «Островок» Сергей Фаге.

Всего проведено 19 плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалось влияние модафинила на когнитивные способности, включая внимание, память и скорость обработки информации. Как психостимулятор его тестировали летчики, военные, полицейские, а также астронавты на МКС и работающие в ночную смену хирурги.

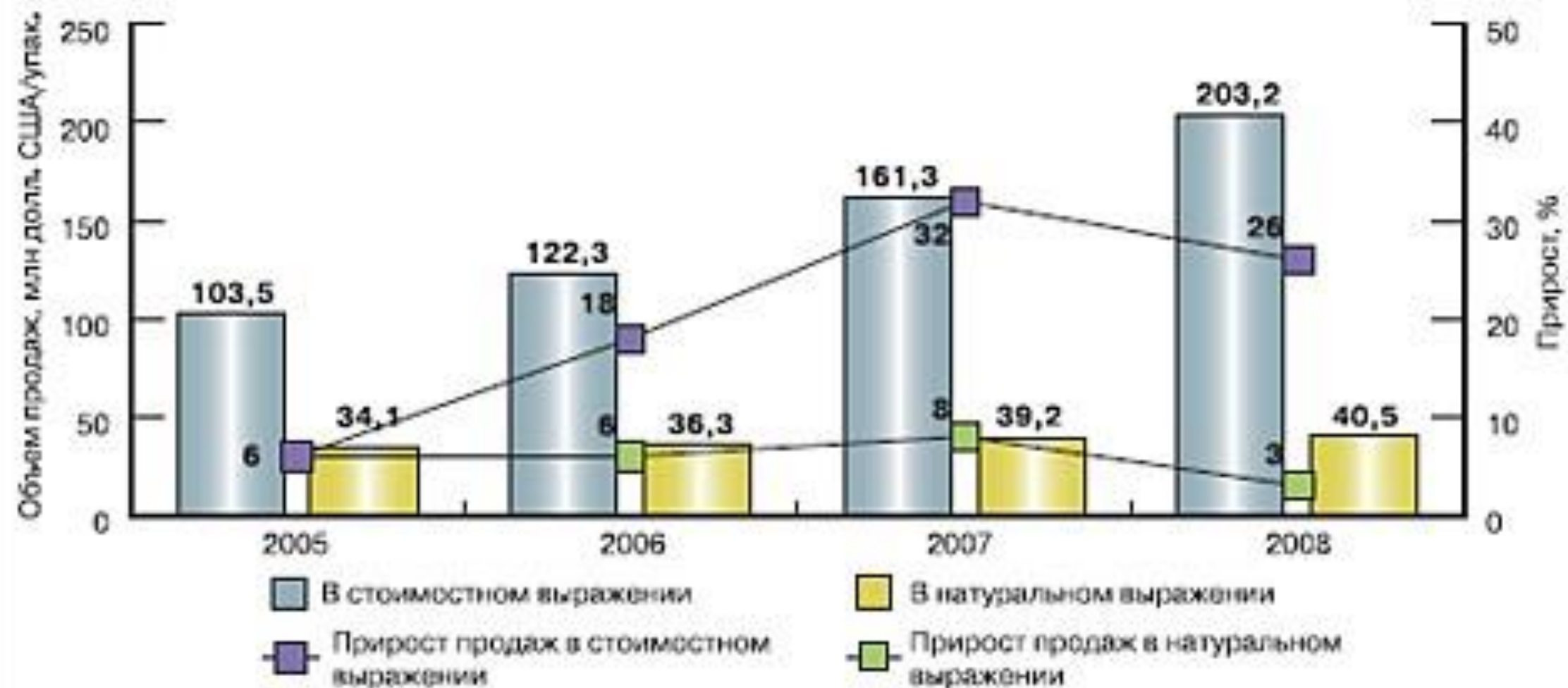
Вывод: модафинил действительно помогает дольше бодрствовать, когда организм страдает от недостатка сна. И лучше проходить тест на скорость обработки визуальной информации (RVIP). Но только если у вас и без него высокий IQ. Остальные эффекты оказались слишком незначительными.

Принцип действия: поднимает уровень гистамина, который обычно участвует в аллергических реакциях, а в этом случае играет роль нейромедиатора, усиливающего возбуждение.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, желудочно-кишечные проблемы, беспокойство, раздражительность, повышение артериального давления, сердцебиение, тошнота.

Ныне синтезировано более 10 оригинальных ноотропных препаратов пирролидинового ряда, находящихся в фазе III клинических испытаний или уже зарегистрированных в ряде стран; среди них оксирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам, цебрацетам, нефирацетам, изацетам, детирацетам. Эти ноотропные препараты получили общее название «рацетамы».

Рис. 1. ДИНАМИКА ОБЪЕМА ПРОДАЖ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ NO6B в стоимостном и натуральном выражении, 9 месяцев 2005 г. – 9 месяцев 2008 г.



Источник: ЦМИ «Фармэксперт» по данным «Мониторинга розничных продаж ЛС в России»