

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Абакарова Асият Магомедовна
Невролог-клинический фармаколог
as_shag@mail.ru

Психическое здоровье характеризуется:

- ▣ уровнем и качеством мышления
- ▣ развитием внимания и памяти
- ▣ степенью эмоциональной устойчивости
- ▣ развитием волевых качеств

ЗАВИСИТ ОТ СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА



ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА



- 15 % сердечного выброса
- 20% O_2
- 25% ГЛЮКОЗЫ

Когнитивный дефицит развивается при:

- Острой цереброваскулярной недостаточности (инсульт);
- Хронической цереброваскулярной недостаточности (ДЭ);
- Травме мозга;
- Поражениях мозга нейродегенеративного характера;
- Токсическом поражении;
- Задержке развития у детей.

История

- В 1963 году С. Giurgea и V. Skondia синтезировали первый препарат этой группы — пирацетам (родоначальник группы «истинных» ноотропов — рацетамов);
- В 1970 году – бельгийской фармкомпанией USB выпущен на мировой рынок препарат Ноотропил,
- В 1972 году С. Giurgea предложил термин ноотропы для обозначения группы препаратов, улучшающих интеллектуальную память, внимание, обучение и обладающих дополнительной противогипоксической активностью.



Определение

Ноотропы («noos» — мышление, разум; «tropos» — изменяю) - это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. (ВОЗ, 1991).



В основе терапевтического действия ноотропных препаратов лежит несколько механизмов:

- улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты);
- активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков;
- усиление процессов синаптической передачи в ЦНС;
- улучшение утилизации глюкозы;
- мембраностабилизирующее действие.

Основные эффекты ноотропного действия



Общими показаниями для применения ноотропов являются

- церебральная ишемия (острая стадия и период реабилитации);
- черепно-мозговая травма (острая стадия и период реабилитации);
- коматозное состояние;
- расстройства интеллектуальной деятельности у детей, страдающих задержкой психического развития в слабой или умеренной форме;
- трудности в обучении у детей с синдромом дефицита концентрации внимания;
- синдром хронической усталости;
- вегето-сосудистая дистония;
- болезнь Альцгеймера;
- сосудистая деменция.

Классификация веществ с ноотропным действием по преимущественности действия (Т.А. Воронина, С.Б. Середенин, 1998г.)

Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом («когнитивные усилители»)

Ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов («нейропротекторы»)

Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы)

Активаторы метаболизма мозга

Холинергические вещества

Церебральные вазодилататоры

Нейропептиды и их аналоги

Антагонисты кальция

Вещества влияющие на систему возбуждающих аминокислот

Антиоксиданты

Вещества, влияющие на систему ГАМК

Вещества из разных групп

Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы)

- ▣ Препараты, преимущественно используемые для лечения когнитивных нарушений: пирацетам (Ноотропил), фенилпирацетам (Фенотропил)
- ▣ Препараты для лечения эпилепсии: леветирацетам (Кеппра), бриварацетам, селетрацетам.
- ▣ Третья подгруппа объединяет препараты, клиническая эффективность которых неизвестна: нефирацетам, ролипрам.

Ноотропил (пирацетам)



Пирацетам связывается с полярными головками фосфолипидов и образует мобильные комплексы пирацетам-фосфолипид. В результате восстанавливается двухслойная структура клеточной мембраны и ее стабильность, что в свою очередь приводит к восстановлению трехмерной структуры мембранных и трансмембранных белков и восстановлению их функции.

Фармакодинамика Ноотропила

- Модифицирует нейротрансмиссию в головном мозге, улучшает метаболические условия, способствующие нейрональной пластичности, улучшает микроциркуляцию, действуя на реологические характеристики крови и не вызывая вазодилатацию.
- Способствует восстановлению когнитивных способностей после различных церебральных повреждений вследствие гипоксии, интоксикации или электросудорожной терапии.
- Показан для лечения кортикальной миоклонии как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии.
- Снижает длительность вестибулярного нейронита и нистагма.
- Пирацетам восстанавливает эластичность мембраны эритроцитов, увеличивает способность их к деформации и фильтрации, снижает вязкость крови и предотвращает формирование монетных столбиков
- В исследованиях на здоровых добровольцах пирацетам снижал адгезию эритроцитов к эндотелию сосудов и стимулировал выработку простаглицлинов в эндотелии.

Фармакокинетика Ноотропила

- ▣ 90% препарата выводится почками
- ▣ Не связывается с белками плазмы крови
- ▣ Не метаболизируется ферментами печени
- ▣ Не влияет на концентрацию антиэпилептических препаратов
- ▣ Усиливается антиагрегантный эффект в сочетании с аспирином

Для достижения оптимального терапевтического эффекта необходимо

- Использовать высокие дозы препарата (от 2,4-4,8 г/сутки до 9-12 г/сутки)
- Длительный курс (3-6)

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- ▣ В мета-анализе 19 рандомизированных исследований в лечении когнитивных расстройств продемонстрирована статистически значимая разница между индивидуальными показателями при лечении больных Ноотропилем и плацебо, что подтверждает эффективность при лечении **пожилых больных с когнитивными расстройствами.**
- ▣ Анализ 52 исследований по применению Ноотропила при инсульте показал, что препарат эффективен в лечении **афазии** после инсульта.

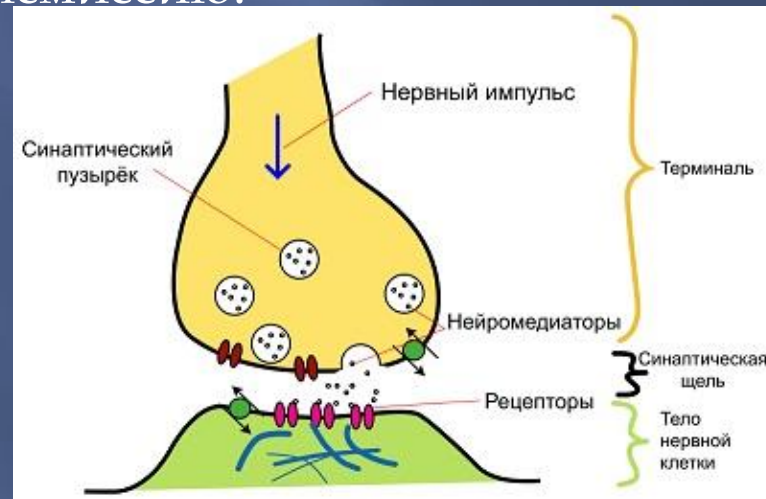
Холина альфосцерат



Фармакодинамика Глиатилина

При попадании в организм расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат.

Глиатилин, с одной стороны, являясь донором холина, увеличивает синтез ацетилхолина и положительно воздействует на нейротрансмиссию, с другой — глицерофосфат участвует в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида), в результате и то и другое оказывает положительное воздействие на мембранную эластичность и на функцию рецепторов, что улучшает синаптическую трансмиссию.



Фармакокинетика Глиатилина

- ▣ Абсорбция при приеме внутрь — 88%;
- ▣ Легко проникает через ГЭБ, накапливается преимущественно в мозге (концентрация в мозге достигает 45% уровня в крови), легких и печени;
- ▣ 85% экскретируется легкими в виде диоксида углерода, остальное количество (15%) выводится почками и через кишечник.
- ▣ Не влияет на репродуктивный цикл, не обладает тератогенным и мутагенным действием.

Для достижения оптимального терапевтического эффекта необходимо

- Внутривенно (медленно) или внутримышечно по 1000мг (2000мг)
- Длительный курс (15-30)

Цераксон (цитиколин) – экзогенный холин



Цитиколин – природное эндогенное соединение, которое является промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина – одного из основных структурных компонентов клеточной мембраны.

- ▣ ингибирует действие фосфолипаз;
- ▣ препятствует избыточному образованию свободных радикалов;
- ▣ предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза.

Цераксон (цитиколин)

- ▣ В остром периоде инсульта уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу.
- ▣ При ЧМТ уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов, кроме этого, способствует уменьшению продолжительности восстановительного периода.
- ▣ При хронической гипоксии головного мозга эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как **ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий и самообслуживании.**
- ▣ Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии.
- ▣ Эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Цитиколин продемонстрировал свое нейропротективное и нейрорепаративное действие в экспериментальных моделях острой ишемии и старения головного мозга.
- Проведенные клинические исследования у пациентов с ишемическим инсультом показали что цитиколин улучшает функциональное восстановление и ускоряет реабилитацию этих пациентов. Показано, что препарат обладает удовлетворительным профилем безопасности и переносимости. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности использования цитиколина при ишемическом инсульте, а также при хронической церебральной ишемии, сопровождающейся когнитивными нарушениями.

Нейропептиды и их аналоги

Нейропептиды - эндогенные регуляторы функций ЦНС, соединения свободно проникающие через ГЭБ и оказывающие многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме.

Учитывая проведенные в нашей стране исследования безопасности и эффективности нейропептидных нейропротективных препаратов в остром периоде ишемического инсульта, на сегодняшний день могут быть рекомендованы к применению Семакс, Церебролизин, Кортексин.

Нейропептиды и их аналоги

В зависимости от места их высвобождения нейропептиды могут осуществлять:

- ▣ Медиаторную функцию;
- ▣ Стимуляцию или торможение выброса гормонов,
- ▣ Регуляцию тканевого метаболизма или выполнять функцию эффекторных физиологически активных агентов (вазомоторная, Na^+ -уретическая и другие виды регуляции).
- ▣ регуляцию действия про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов.

Семакс- синтетический аналог кортикотропина, обладающий ноотропными свойствами и полностью лишенный гормональной активности.



- ▣ **Улучшает познавательные (когнитивные) процессы головного мозга, такие как память, обучаемость, внимание; повышает умственную работоспособность.**
- ▣ **Улучшает адаптацию клеток головного мозга к гипоксии, наркозу и другим повреждающим воздействиям.**
- ▣ **Препарат практически не токсичен при однократном и длительном введении. Не проявляет аллергических, эмбриотоксических, тератогенных и мутагенных свойств. Не обладает местнораздражающим действием.**

Церебролизин - комплекс низкомолекулярных пептидов, получаемый с помощью ферментного расщепления очищенных белков мозгового вещества свиньи.



- *Метаболическая регуляция:* повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем головном мозге.
- *Нейропротекторное действие:* защищает нейроны от повреждающего действия лактацидоза, предотвращает образование свободных радикалов, повышает переживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата).
- *Нейротрофическая активность:* единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста (NGF), но проявляющейся в условиях периферического введения.
- *Функциональная нейромодуляция:* препарат оказывает положительное влияние при нарушениях познавательных функций, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- ▣ В исследовании с продолжительностью лечения от 4 до 12 нед при внутривенном введении Церебролизин было установлено, что он способствовал **улучшению когнитивных функций на фоне хорошей переносимости препарата** (наиболее частым побочным действием было головокружение).
- ▣ В крупном исследовании с участием 242 пациент с сосудистой деменцией были Церебролизин эффективнее плацебо ($p < 0,0001$) улучшал значения по шкале ADAS-cog-plus на всех контрольных точках времени по сравнению с исходным состоянием, к 24-й неделе в группе Церебролизина клинически значимое улучшение наблюдалось у **75,2%** больных, в то время как в группе плацебо – только у **37,4%** . Церебролизин также оказался достоверно эффективнее плацебо, улучшая показатели по шкалам MMSE и ADCS-ADL.
- ▣ В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 147 пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести было обнаружено, что короткий курс лечения Церебролизин в дозе 30 мл в день (5 дней в неделю) в течение 4 нед приводил к среднему увеличению показателей по шкале MMSE по сравнению с исходными значениями на **2,7 балла** в группе с Церебролизин и на **1,7 балла** – плацебо ($p = 0,028$). Было также показано, что Церебролизин (доза 15 мл в день; продолжительность лечения – 4 нед) по сравнению с плацебо у 60 пациентов с сосудистой деменцией достоверно улучшал абстрактное мышление и память.

Кортексин- полипептидный биорегулятор с биологической активностью, получаемый из коры головного мозга особей крупного рогатого скота и свиней.



- Ноотропное — улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях.
- Нейропротекторное — защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ.
- Антиоксидантное — ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии.
- Тканеспецифическое — активирует метаболизм нейронов ЦНС и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы.

Актовегин- депротеинизированный гемодиализат крови КРС — препарат тканей и крови крупного рогатого скота



- Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактатов) оказывая, таким образом, антигипоксическое действие.
- Актовегин® увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот (глутамата, аспартата) и ГАВА.

Состав Актовегина:

Продукты
белкового
обмена и
фрагменты
нуклеиновых
кислот

•аминокислоты,
•олигопептиды,
•нуклеозиды

Электро-
литы

Микро-
элементы

Na – 46.25 %
K – 52.85 %
P – 4.89 %
Mg – 0.21 %
Si, Ca, Cu

Промежуточные
продукты УВ и
жиров. обмена

•олигосахариды
•гликолипиды



Спасибо за внимание!