

В.В. КОСАРЕВ,
д.м.н., профессор,

С.А. БАБАНОВ,
д.м.н.,

Самарский
государственный
медицинский
университет

Клинико-фармакологические подходы к применению ноотропов при неврологических заболеваниях

В настоящее время наблюдается значительное повышение роли хронического психоэмоционального и экологического стресса в жизни и деятельности населения индустриально развитых стран, что определяет актуальность поиска путей профилактики и коррекции негативного воздействия стресса на деятельность нервной системы и процессы нейрогуморальной регуляции, профилактики когнитивных нарушений. Важное место в нейропротекции отводится препаратам нейрометаболического действия (ноотропам).



О чрезвычайной важности препаратов с ноотропным действием свидетельствуют данные о широком распространении их применения – по статистике ВОЗ, треть взрослого населения Европы и Японии принимает ноотропы, и их с полным основанием можно отнести к группе жизненно важных препаратов.

Ноотропы (от греч. *noos* – мышление, разум и *tropos* – стремление) оказывают влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшают умственную деятельность. Первый из ноотропов – пирацетам был синтезирован в Бельгии в 1963 г. Термин «ноотропы» впервые был использован в 1972 г. Cornelia Giurgea для описания эффекта введенного на рынок за 2 года до этого пирацетама (1). Однако в дальнейшем этот термин стал использоваться для обозначения иных по химической структуре лекарственных средств, способных улучшать когнитивные (или познавательные) функции, воздействующих

на метаболические процессы в нейронах.

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.

В основе действия ноотропов на ЦНС лежат два важнейших эффекта – влияние на интеллектуально-мнестические функции и церебропротекторный эффект (2, 3). 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. В отличие от психостимуляторов мобилизующего типа, ноотропы не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания и фармакологической зависимости.

Общепринятой классификации ноотропов в настоящее время не существует. Выделяют ряд классов ноотропных препаратов:

1) нейрометаболические стимуляторы:

- производные пирролидона – Пирацетам, Оксирацетам, Анирацетам;
- производные ГАМК – Аминалон (Гаммалон), Пикамилон, Фенибут;
- производные пантотеновой кислоты – Пантогам;
- производные пиридоксина – Энцефабол (пиритинол);
- препараты, содержащие диме-

тиламиноэтанол, – Меклофеноксат, Ацефен, Деанол, Центрофеноксин;

- препараты, содержащие пептиды и нейроаминокислоты, – Актювегин, Церебролизин, Глицин;
- витамины Е и В₁₅, фолиевая кислота, янтарная кислота, этиламино-сукцинат натрия;
- энергодающие субстраты – Рибоксин, АТФ;

2) вазотропные препараты – алкалоиды спорыньи, препараты барвинка, ксантины – Винпоцетин, ксантинола никотинат, Трентал, Циннаризин, Инстенон;

1) стимуляторы процессов памяти и обучения:

- антихолинэстеразные и холиномиметики – Галантамин, холина альфосцерат, Ареколин, Амиридин, Реминил, Ривастигмин;
- пептидные гормоны – АКТГ и его производные, кортикотропин;
- эндорфины и энкефалины.

Таким образом, к классу ноотропов относятся лекарственные средства различных фармакотерапевтических групп, тем или иным способом оказывающие влияние на метаболизм нейронов или гипотетически имеющие нейропротективный эффект (2, 4).

Доказано, что ноотропные препараты способны оказывать психостимулирующее, антиастеническое, седативное, антидепрессивное, антиэпилептическое, собственно ноотропное, мнемотропное, адаптогенное, вазовегетативное, антипаркинсоническое, антидискинетическое действие, а также повышают уровень бодрствования и ясность сознания (5, 6).

В настоящее время среди ноотропных препаратов (см. таблицу) отдаст-

Таблица. Сравнительная характеристика ноотропных препаратов

Препарат	Особенности фармакодинамики	Побочные эффекты	Противопоказания	Лекарственное взаимодействие
Пирацетам	Восстанавливает и стабилизирует функции мозга. Оказывает умеренное противосудорожное действие	Раздражительность, бессонница. Слабость, головокружение, тремор. Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Стенокардия	При тяжелой почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 1 года, гиперчувствительности	Повышает эффективность антидепрессантов, антиангинальных препаратов. При назначении с тироксином, триiodтироном – раздражительность, расстройство сна
Гамма-аминомасляная кислота (аминалон)	Оказывает умеренное психостимулирующее, противосудорожное, гипотензивное действие, уменьшает ЧСС. У больных сахарным диабетом снижает уровень гликемии	Тошнота, рвота, бессонница, лабильность АД, диспепсия, повышение температуры, ощущение жара, одышка	При гиперчувствительности	Усиливает действие бензодиазепинов, снотворных и противосудорожных средств
Гопантеновая кислота (Пантогам, Пантокальцин)	Стимулирует анаболические процессы в нейронах. Оказывает противосудорожное действие	Аллергические реакции: ринит, конъюнктивит, кожные высыпания	При гиперчувствительности, тяжелых заболеваниях почек, беременности, лактации	Пролонгирует действие барбитуратов, усиливает эффекты местных анестетиков, противосудорожных средств
Глицин	Устраняет депрессивные нарушения, раздражительность, нормализует сон, снижает патологическое влечение к алкоголю. Оказывает противозепилептическое, антистрессовое, седативное действие. Нормализует обмен веществ	Аллергические реакции	При гиперчувствительности	Снижает токсичность противосудорожных, нейролептиков, антидепрессантов. Со снотворными, транквилизаторами, нейролептиками суммируется эффект торможения ЦНС
Натрия оксипутират	Обладает выраженным антигипоксическим, противовоспалительным, седативным, центральным миорелаксирующим, в больших дозах – снотворным и наркозным действиями	Двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей, иногда рвота. Осторожно – при беременности	При гипокалиемии, миастении, лицам, работа которых требует быстрой физической и психической реакции	Усиливает действие снотворных, наркотических, анальгезирующих средств
Винпоцетин	Способствует утилизации глюкозы, снижает агрегацию тромбоцитов	Снижение АД, тахикардия, редко – экстрасистолия	ИБС, аритмия, при беременности и кормлении грудью	–
Энцефабол (пиритинол)	Активирует холинергические процессы. Тормозит активность лизосомальных ферментов и появление свободных радикалов. Улучшает реологические свойства крови	Нарушения сна, головокружение, анорексия, диспепсия, холестаз, аллергические реакции; редко – артралгии, алопеция, стоматит, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, диспноэ, миастения, парестезии, полимиозит, гепатит	При гиперчувствительности, психомоторном возбуждении, эпилепсии, печеночной и почечной недостаточности, изменениях картины крови, диффузных болезнях соединительной ткани, миастении, пузырчатке, беременности и лактации	Увеличивает вероятность развития и выраженность побочных эффектов пенициллина, препаратов золота, сульфасалазина

ся предпочтение препарату Энцефабол (пиритинол) как обладающему выраженным клиническим эффектом и оптимальным соотношением стоимость/эффективность, благоприятным профилем безопасности.

Согласно формальным классификационным критериям ноотропов Энцефабол относится к препаратам смешанного типа (нейропротекторам). Однако если исходить из клинико-фармакологических эффектов Энцефабола (прежде всего влияния на интеллектуально-мнестические функции), то данный препарат приближается к истинным ноотропам (рацетамовым производным и холинергическим средствам).

Энцефабол (пиритинол) представляет собой две молекулы витамина B₆, связанные дисульфидным мостиком, при этом препарат не

обладает какими-либо свойствами, сходными со свойствами витамина B₆ (7, 8). Несомненным достоинством и существенным отличием Энцефабола от большинства препаратов, обладающих нейрометаболическим эффектом, является его форма выпуска – не только таблетки, но и суспензия с хорошими органолептическими свойствами, что имеет особую привлекательность в педиатрической практике.

Механизм действия Энцефабола (пиритинола) заключается в его влиянии на энергетический метаболизм клетки (5). Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Под воздействием пиритинола происходит усиление транспорта глюкозы и натрия в нейронах, а также замедление обмена фосфатов между нервной тканью и

кровью, осуществляется накопление фосфатов – важнейшего субстрата энергетического обеспечения – в нейронах.

Для того чтобы оценить значение такого сочетания механизмов действия с точки зрения клинической практики, следует помнить, что детерминантным патологическим процессом при ишемии мозга является не недостаток кислорода (играющий только причинную роль), а порождаемый им энергетический дефицит. При этом механическое повышение содержания кислорода в притекаемой к мозгу крови (оксигенация) или резкая вазодилатация не только не улучшают функционирование клеток, а наоборот – усиливают образование свободных радикалов и повреждение митохондриального аппарата нейронов. При наличии до-

статочного количества АТФ даже в анаэробных условиях митохондрии способны восстанавливать и полноценно осуществлять свою функцию.

Энцефалол обеспечивает реализацию комплексного нейропротекторного воздействия на основные звенья механизма деградации и гибели нейронов при ишемии тканей головного мозга:

- стимуляцию внутриклеточного накопления макроэргических фосфатов (АТФ и АДФ);
- стимуляцию поступления и утилизации глюкозы нейронами;
- мембранопротекторный антиоксидантный эффект – защиту нейронов от повреждающего действия образующихся при ишемии свободных радикалов (5, 8, 9, 10, 11).

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНЦЕФАБОЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Доказано, что Энцефалол (пиритинол) восстанавливает холинергический дефект, лежащий в основе когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (12). Toledano A. и Ventura M.L. (13) своими исследованиями показали, что Энцефалол приводит не только к повышению активности ацетилхолинергической системы при умеренно выраженных нарушениях, но и препятствует гибели ацетилхолинергических нейронов. Hartmann H. и соавт. (14) обоснованно считают, что положительный эффект Энцефабола при старении обусловлен его способностью влиять на нейрональные мембраны.

Экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии пиритинола (Энцефабола) на серотонинергическую (16), дофаминергическую (17) и ГАМКергическую (18) системы. Энцефалол обладает выраженным нейропротективным эффектом в условиях экспериментальной ишемии и отека головного мозга (15, 19). Положительный эффект препарата связан с его способностью стабилизировать клеточные мембраны нейронов (20). Кроме того, Энцефалол улучшает реологию крови, увеличивает деформируемость и снижает агрегацию эритроцитов, уменьшает количество свободных радикалов (19, 21). Отмечается улучшение когнитивных функций на фоне назначения 600-1200 мг Энцефабола в течение 3 дней (22).

Воздействие Энцефабола приводит к улучшению психомоторной активности и скорости психических процессов, повышается толерантность к стрессовым воздействиям, улучшается память и способность к обучению (15, 19). Электроэнцефалограмма фиксирует под влиянием Энцефабола усиление альфа-активности при одновременном снижении медленноволновой активности (23).

Клиническими исследованиями доказан эффект Энцефабола при дисциркуляторной энцефалопатии, связанной с вертебрально-базиллярной недостаточностью, а также после перенесенных черепно-мозговых травм (24). Фармакотерапия Энцефаболом уменьшает апатию, увеличивает интерес к окружающему, упорядочивает эмоциональные реакции (18). Возможна комбинация препарата с антидепрессантами (24). Энцефалол применяется при деменции – как первично-дегенеративной (болезнь Альцгеймера), так и сосудистого генеза (19, 26). Препарат положительно влияет на когнитивные и поведенческие функции (26).

После курса терапии Энцефаболом у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, подвергаются частичному регрессу астенические и депрессивные расстройства, речевые нарушения, в меньшей степени восстанавливаются двигательные нарушения (18). Энцефалол с успехом применяется с целью нейропротекции в условиях алкогольной интоксикации и явлениях абстиненции (27). При головной боли напряжения при преобладании депрессивных расстройств и астенических проявлений в комплексной терапии также показано применение пиритинола (Энцефабола) (28).

Пиритинол (Энцефалол) также применяется при неврологических расстройствах у детей, связанных с перинатальным гипоксическим повреждением головного мозга, при дисметаболических и посттравматических энцефалопатиях, задержках и отставаниях психического развития, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей (24, 29). Энцефалол находит применение при функциональных неврологических расстройствах, когнитивных нарушениях, трудностях школьного обу-

чения. Энцефалол приводит к повышению устойчивости структур ЦНС к повреждениям, улучшает память и способность к обучению. Крайне важным является нормализация взаимодействия кортикальных структур с субкортикальными отделами, которое нередко лежит в основе патогенеза неврологических расстройств в педиатрической практике (26, 28, 29).

Таким образом, в настоящее время применение Энцефабола наиболее показано при следующих патологиях:

- деменциях различного генеза (болезнь Альцгеймера, сосудистая и смешанная формы);
- реабилитационном периоде ишемического инсульта, хронических нарушениях мозгового кровообращения;
- энцефалопатиях (атеросклеротическая, посттравматическая, диабетическая, токсическая и другие);
- последствиях перенесенного энцефалита;
- астено-депрессивных состояниях;
- задержке психического развития, церебротеническом синдроме, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей, минимальной мозговой дисфункции у детей;
- хроническом алкоголизме;
- возрастных нарушениях высшей нервной деятельности, умственной работоспособности и памяти;
- состоянии хронического стресса, сопровождающемся снижением высших психических функций;
- синдроме эмоционального выгорания, связанным с хроническим воздействием профессиональных психотравмирующих факторов;
- различных неврологических синдромах при длительном воздействии профессиональных вредностей и экологических факторов.

Необходимо отметить, что при всех вышеперечисленных показаниях применение Энцефабола соответствует понятию «патогенетическая фармакотерапия», так как его воздействие направлено не на устранение тех или иных симптомов заболевания, а прежде всего на коррекцию основных звеньев патогенеза многочисленных неврологических и психотических заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма в тканях мозга (5, 28). ➡

пиритинол

ЭНЦЕФАБОЛ®

**Новая жизнь сосудов и клеток
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Энцефабол®

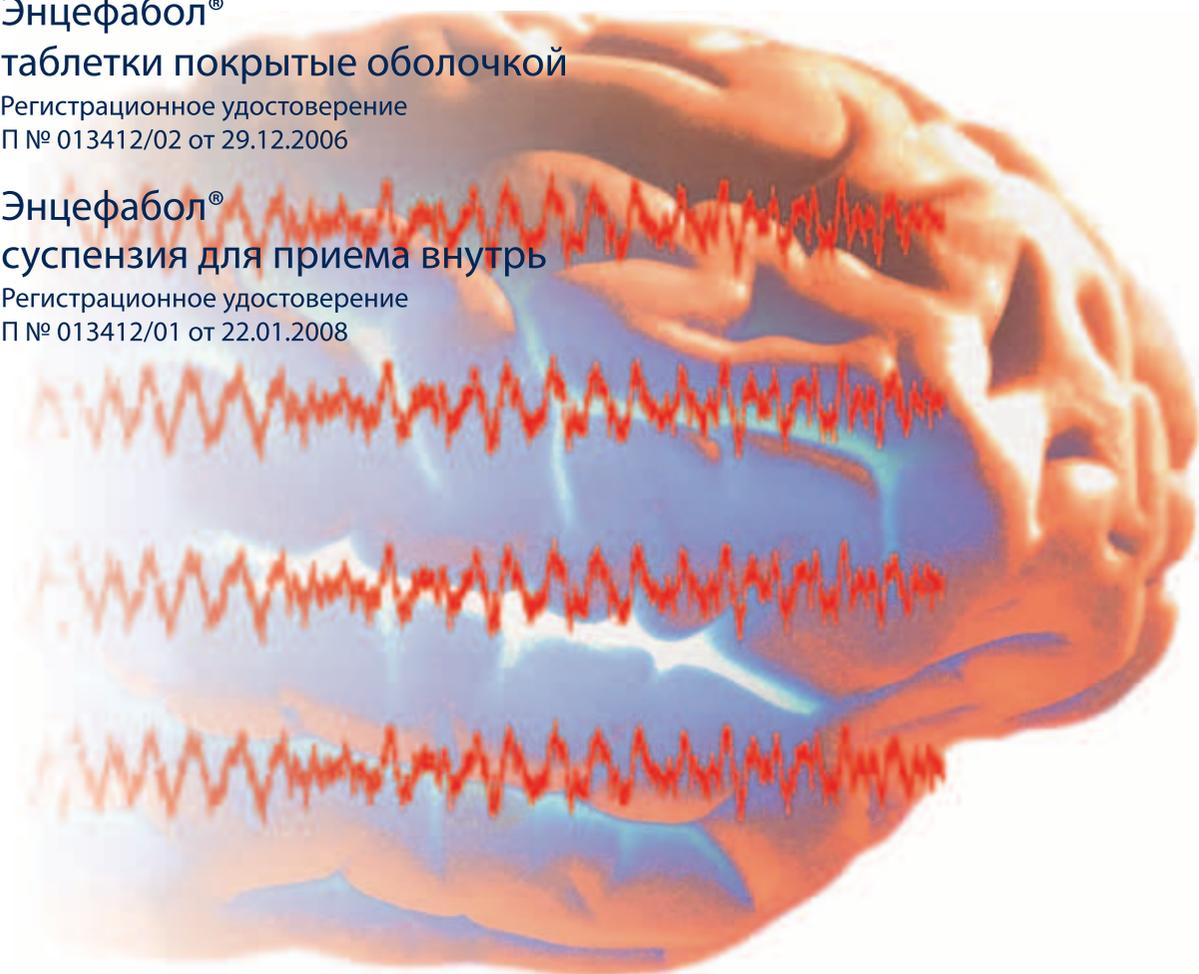
таблетки покрытые оболочкой

Регистрационное удостоверение
П № 013412/02 от 29.12.2006

Энцефабол®

суспензия для приема внутрь

Регистрационное удостоверение
П № 013412/01 от 22.01.2008



ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 933 55 11
Факс: (495) 502 16 25

NYCOMED

Информация для специалистов здравоохранения

Эффективно применение Энцефабола совместно с другими средствами нейрометаболической терапии (прежде всего с Инстеноном и Актовегином). Применяется при остром нарушении мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта (реабилитационный период), дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции (28).

Абсолютным противопоказанием к применению пиритинола является повышенная чувствительность к препарату. Относительные противопоказания – заболевания почек в анамнезе, выраженные нарушения функции печени, выраженные изменения картины периферической крови, острые аутоиммунные заболевания (в т.ч. системная красная волчанка), миастения, пемфигус (5, 28). Известно, что у пациентов с ревматоидным артритом и другими хроническими заболеваниями суставов имеет место повышенная чувствительность к соединениям, в состав которых входит SH-группа, в т.ч. к пиритинолу. У этих пациентов имеется риск возникновения реакций повышенной чувствительности, иммунопатологических реакций, а также нарушений вкусовой чувствительности и функции печени. Не следует назначать

суспензию Энцефабола пациентам с непереносимостью фруктозы, т.к. в состав препарата входит сорбол. Реакции повышенной чувствительности к препарату могут возникнуть у пациентов с гиперчувствительностью к D-пеницилламину, поскольку последний имеет сходство с пиритиномом по химическому строению (тиоловые группы).

При применении препарата по показаниям в рекомендуемых дозах развитие побочных эффектов маловероятно. Со стороны пищеварительной системы возможны тошнота, рвота, диарея; редко – потеря аппетита, изменение вкусовой чувствительности, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, холестаза). Со стороны ЦНС возможны нарушения сна; редко – повышенная возбудимость, головная боль, головокружение, утомляемость. В экспериментальных исследованиях не установлено наличия тератогенного или эмбриотоксического действия пиритинола (28).

Длительность курса терапии Энцефаболом составляет не менее 1 месяца и зависит от степени тяжести и клинической картины заболевания. Энцефабол быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта,

максимальная концентрация препарата в крови отмечается уже через 30-60 мин. после его приема. Период полувыведения составляет около 4 ч. Для взрослых средняя доза составляет 600 мг/сут. (по 10 мл суспензии 3 р./сут.). Новорожденным Энцефабол назначают с 3 дня после рождения по 20 мг (1 мл суспензии) в сутки в течение месяца, препарат следует давать утром. Детям в возрасте от 2 месяцев дозу увеличивают на 20 мг (1 мл) каждую неделю до тех пор, пока суточная доза не достигнет 100 мг (5 мл суспензии). Детям в возрасте от 1 года до 7 лет назначают в суточной дозе от 50 мг до 300 мг в зависимости от показаний (по 2,5-5 мл суспензии 1-3 р./сут.). Для детей старше 7 лет суточная доза составляет от 50 мг до 600 мг (по 2,5-10 мл суспензии 1-3 р./сут.) (28).

В заключение следует отметить, что многолетний опыт применения препарата Энцефабол в клинической практике позволяет говорить о ведущем месте данного препарата в группе ноотропов и оптимистически оценивать перспективы его дальнейшего использования в неврологической, гериатрической, педиатрической и профпатологической практике. 

Литература

- Waters C.H. Nootropics // In: Alzheimer's Disease. Treatment and Long-Term Management. J.L. Cummings, B.L. Miller (eds.). New York: Marcel Dekker, Inc., 1990. P. 53-67.
- Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. 2002. С. 18-78.
- Henderson A.S. Dementia. WHO, Geneva, 1994. 62 p.
- Psychopharmacotherapy in the Elderly / Ed. by M. Bergener & M. Tropper. N.-Y.: Springer, 1993. 460 p.
- Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия / Под ред. чл.-корр. РАМН В.К. Лапина. М.: Эксмо, 2009. 482 с.
- Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара: Офорт, 2009. 232 с.
- Лебедева Н.В. Энцефабол и его аналоги в лечении неврологических заболеваний / В кн.: Препарат Энцефабол в медицинской практике. Материалы симпозиума. М., 1982. С. 25-8.
- Greiner H.E., Haase A.F., Seyfried C.A. Neurochemical studies on the mechanism of action of pyritinol. Pharmacopsychiatry 1988; 21 (Suppl. 1): 26-32.
- Дольсе А. Обзор экспериментальных исследований по энцефаболу // Энцефабол: аспекты клинического применения. М., 2001. С. 43-48.
- Martin K.J., Tucker L., Widdowson L. Effects of some metabolites of pyritinol (Encephabol) on ACh release from brain slices. Pharmacopsychiatry 1988; 21 (Suppl. 1): 33-6.
- Harrer G. Therapy of the Organic Brain Syndrome // Current Clinics. 1990. 71 p.
- Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии / В кн.: Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995. С. 9-29.
- Toledano A., Bentura M.L. Pyritinol facilitates the recovery of cortical cholinergic deficits caused by nucleus basalis lesions // J. Neural. Transm. 1994. Vol. 7, №3: 195-209.
- Hartmann H., Cohen S.A., Muller W.E. Effects of subchronic administration of pyritinol on receptor deficits and phosphatidylinositol metabolism in the brain of the aged mouse // Neuropharmacology, 1993; Vol. 32, №2: 119-125.
- Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Фармакотерапия в наркологии / Под ред. Н.М. Жарикова. М.: Медицина, 2000. 352 с.
- Lun A., Gruetzmann H., Wustmann C. et al. Effect of pyritinol on the dopaminergic system and behavioural outcome in an animal model of mild chronic postnatal hypoxia. Biomed Biochem Acta 1989; 48 (2-3): S237-S242.
- Tursky T. Pyritinol and the enzymes of gamma-aminobutyric acid synthesis and degradation. Physiol. Bohemoslov 1988; 37 (2): 135-43.
- Петелин Л.С., Шток В.Н., Пигаров В.А. Энцефабол в неврологической клинике // Энцефабол: аспекты клинического применения. М., 2001. С. 7-11.
- Гусев Е.И., Скорцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
- Andreas K. Efficacy of cerebroprotective substances in the management of functional disorders induced by the cytotoxic brain oedema-producing substance hexachlorophene // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1993; Vol. 347, №1: 79-83.
- Greiner H.E., Haase A.F., Seyfried C.A. Neurochemical studies on the mechanism of action of pyritinol // Pharmacopsychiatry. 1988; Vol. 21, Suppl. 1: 26-32.
- Hindmarch I., Coleston D.M., Kerr J.S. Psychopharmacological effects of pyritinol in normal volunteers // Neuropsychobiology. 1990-91; Vol. 24, №3: 159-164.
- Fischhoff P.K., Saletu B., Ruther E. et al. Therapeutic efficacy of pyritinol in patients with senile dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia // Neuropsychobiology. 1992; Vol. 26, №1-2: 65-70.
- Лебедева Н.В. Энцефабол и его аналоги в лечении неврологических заболеваний // В кн.: Препарат энцефабол в медицинской практике. Материалы симпозиума. М., 1982. С. 25-28.
- Иванец Н.Н., Игонин А.Л., Савченко Л.М., Небаракова Т.П. Применение препарата энцефабол в комплексном лечении больных алкоголизмом / В кн.: Препарат энцефабол в медицинской практике. Материалы симпозиума. М., 1982. С. 3-6.
- Дамулин И.В. Терапевтические возможности при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Русск. мед. журн. 2001; Т. 9, №7-8: 310-313.
- Knezevic S., Mubrin Z., Spilich G. et al. Long term treatment of SDAT patients with pyritinol // In: Alzheimer's Disease. Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry, and Clinics. K.Maurer et al. (eds.). Wien, New York: Springer-Verlag, 1990. P. 565-574.
- Макридин Д.К., Азовскова Т.А. Клиническая фармакология психотропных лекарственных средств. Самара, 2006. С. 65-74.
- Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее // Новости медицины и фармации. 2004; №14 (155): 10.