

Место Фенотропила среди ноотропных препаратов

Т.С. Илларионова,

Кафедра общей и клинической фармакологии

РУДН, Москва

По определению ВОЗ, к группе ноотропных препаратов относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям.

На сегодняшний день ноотропные препараты являются наиболее динамично развивающейся группой лекарственных средств и востребованы не только в неврологии и психиатрии, но и в других сферах амбулаторной и госпитальной фармакотерапии. Ноотропные средства многосторонне регулируют высшие мыслительные процессы у человека, в частности когнитивные функции, познавательные способности. Отличительная особенность ноотропов – их амфотропность, т. е. отсутствие возможности оказывать влияние на высшую нервную деятельность (ВНД) и психику человека в норме и улучшать течение этих процессов при имеющихся функциональных или морфологических нарушениях. Они оказывают лечебное действие как стимуляторы процесса познания (cognition enhancers) только при нарушении мнестических функций, причем не при однократном или кратковременном введении, а после длительного (не менее 3–4 месяцев) курсового воздействия.

Классификация ноотропных средств

По химической природе ноотропные препараты являются производными разных химических групп:

- производные пирролидона (циклическое производное ГАМК, рацетамы);
- γ -аминомасляная кислота (ГАМК);
- γ -оксимасляная кислота (ГОМК);
- гомопантотеновая кислота (ГОПК);
- пиридоксин (витамин В₆);
- аминокусусная кислота;
- хлорфеноксиуксусная кислота;
- триптамин (N-ацетил-5-этокситриптамин);
- нейропептиды;
- дипептиды;
- алкалоиды барвинка;
- другие средства растительного происхождения;
- комбинированные.

Ноотропные лекарственные средства можно разделить на две большие группы – это ноотропы прямого действия (с доминирующими мнестическими эффектами) и нейропротекторы с ноотропным действием (Т.А. Воронина, С.Б. Середенин, 1998):

1. Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом (cognitive enhancers):

1.1. Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы), преимущественно метаболитного действия (пирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам, этирацетам, дипрацетам, ролзирацетам, небрацетам, изацетам, нефирацетсил, детирацетам и др.).

1.2. Холинергические вещества:

1.2.1. Активаторы синтеза ацетилхолина и его выброса (холин хлорид, фосфотидил-серин, лецитин, ацетил-L-карнитин, ДЮП-986, производные аминопиридина, ЗК9346-бетакарболин и др.).

1.2.2. Агонисты холинергических рецепторов (оксотреморин, бетанехол, пиропиперидины, хинуклеотиды и др.).

1.2.3. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, такрин, амиридин, эртастигмин, галантамин, метрифонат, велнакрин малеат).

1.2.4. Вещества со смешанным механизмом (деманол ацеглюмат, салбутамин, бифемелан, инстенон).

1.3. Нейропептиды и их аналоги (АКТГ 1–10 и его фрагменты, эбиратид, соматостатин, семакс, вазопрессин и его аналоги, тиролиберин и его аналоги, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин-II, холецистокинин-8, пептидные аналоги пирацетама (ГВС-111), ингибиторы пролилэндопептидазы).

1.4. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, мепантин, милацемид, глицерин, Д-циклосерин, нооглютил).

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

2.1. Активаторы метаболизма мозга (актовегин, ацетил-L-карнитин, карнитин, фосфатидил, серин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные пентоксифиллина, пропентофиллин, тетрагидрохинолины).

2.2. Церебральные вазодилататоры (инстенон, винкамин, винпоцетин, оксибрал, ницерголин, винконат, виндебутомол).

2.3. Антагонисты кальция (нилюдипин, циннаризин, флунаризин и др.).

2.4. Антиоксиданты (мексидол, эксифон, пиритинол, тирилазад месилат, меклофеноксат, атеровит (альфа-токоферол и меклофеноксат) и др.).

2.5. Вещества, влияющие на систему ГАМК (фенотропил, гаммалон, гопантеновая кислота, пикамилон, дигам, никотинамид, фенибут, натрия оксибутират, нейробутал и др.).

2.6. Вещества из разных групп (этимизол, оротовая кислота, метилглюкооротат, оксиметацил, беглимин, нафтидрофурил, цереброкраст, препараты женьшеня, лимонника, экстракт гинкго билоба и др.).

Механизмы действия ноотропных препаратов

В механизме действия ноотропных средств можно выделить два основных звена: нейромедиаторный и метаболический.

Нейромедиаторные механизмы включают в себя влияние препарата на ГАМК-, холин-, глутамат- или глицинергическую системы. В этом отношении наиболее перспективными являются агонисты NMDA- (активируемые N-methyl-d-aspartate) и AMPA- (активируемые γ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid) подтипов глутаминовых рецепторов и агонисты ГАМК-рецепторов, которые по силе действия превосходят классические рацетамы (пирацетам, прамирацетам, анирацетам), однако эти препараты могут вызывать ряд серьезных побочных эффектов.

В настоящее время мировая фармацевтическая промышленность выпускает около 30 основных ноотропных препаратов, имеющих как положительное терапевтическое действие, так и побочные эффекты (см. таблицу).

История применения ноотропных средств началась с открытия пирацетама (2-оксо-1-пирролидон-ацетамид, 1977 г.) и, несмотря на отмеченные в таблице недостатки, пирацетам до сих пор остается эталонным препаратом этой группы. В настоящее время семейство пирролидоновых ноотро-

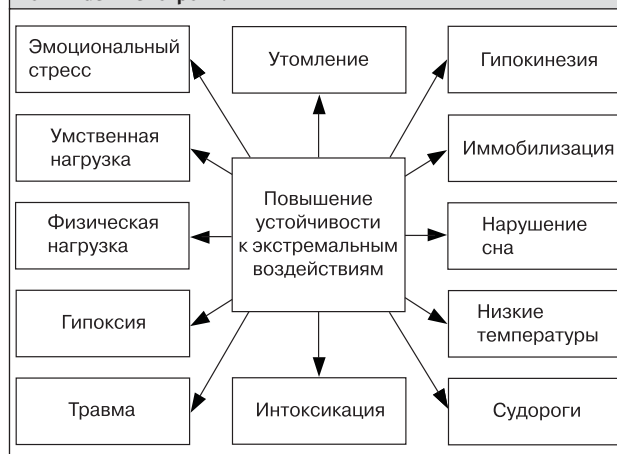
Полное истощение?



**ФЕНОМЕНТАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ**

- Астенический синдром
- Синдром хронической усталости
- Снижение памяти

Рис. Экстремальные воздействия, устойчивость к которым повышает Фенотропил



пов включает более 10 оригинальных препаратов, из которых наиболее известны пирацетам, оксирацетам, анирацетам, этирацетам и прамирацетам. Принципиально иным представителем производных пирролидона стал Фенотропил. В отличие от пирацетама у Фенотропила имеется фенольный радикал, что определяет существенное различие в спектрах фармакологической активности этих препаратов. Так, ноотропный эффект препарата выявляется уже в дозе 3,0 мг/кг, что практически в 72 раза выше эффекта пирацетама. Антиамнестическое действие Фенотропила в дозах 25–100 мг/кг превышает действие пирацетама (300–1200 мг/кг) в 12,5–40 раз. Фенотропил (50–300 мг/кг) высокоэффективен при всех видах гипоксии (пирацетам проявляет некоторое антигипоксическое действие только в условиях гипобарической гипоксии, начиная с дозы 200 мг/кг). Таким образом, Фенотропил является высокоэффективным ноотропным препаратом, значительно превосходящим по активности пирацетам, обладающим, в отличие от пирацетама, выраженной антигипоксической и противосудорожной активностью.

Клиническая фармакология Фенотропила (N-Карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон)

При приеме внутрь Фенотропил быстро всасывается, проникает в различные органы и ткани, легко проходит через гематоэнцефалический барьер, абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет 100 %. Максимальная концентрация в крови достигается через час, период полувыведения составляет 3–5 часов. Фенотропил не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде (40 % – с мочой, 60 % – с желчью и потом).

При применении в дозах 6–750 мг/кг Фенотропил оказывает антиамнестическое действие, прямое активирующее влияние на интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, улучшает обменные процессы и регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга, восстанавливает речь и двигательную активность при их нарушении.

При применении в дозах 100–750 мг/кг повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, физическую работоспособность, скорость передачи информации между полушариями головного мозга, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность, настроение, облегчает процесс обучения, регулирует процессы активации и торможения ЦНС, оказывает анксиолитическое, противосудорожное и анорексигенное действие (при курсовом применении).

Фенотропил оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга,

| Ноотропы | Особенности | Недостатки |
|--|---|---|
| Рацетамы – пирацетам и его производные | Входит в схемы терапии недостаточности мозгового кровообращения, последствий черпно-мозговых травм, цереброваскулярных нарушений, патологии ЦНС дегенеративного генеза; регулируют многие обменные процессы в нервной ткани | Усиливают эпиготовность у детей, вызывают лактоацидоз, что может привести к отеку мозга. Особенно это характерно при приеме лекарственных форм, содержащих большие дозы пирацетама. Эффект наблюдается после длительного (не менее 3–4 месяцев) курса |
| Фенибут | Терапия патологии ЦНС дегенеративного и сосудистого генеза, нормализует энергетический обмен в нейроне, обладает антистрессорным действием | Низкая противоишемическая и антиоксидантная активность; не влияет на консолидацию и извлечение памяти |
| Препараты гинкго билоба | Обладают выраженным адаптогенным действием | Они не влияют на метаболизм головного мозга (энергетику, трофику), поскольку не являются истинными ноотропами. Эффективны только в профилактическом режиме |
| Винпоцетин | Входит в схемы терапии переходящих и острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, патологии ЦНС дегенеративного генеза | Слабо эффективен при нейродегенеративных заболеваниях, не применяется в острейший и острый периоды мозгового инсульта, особенно геморрагического |
| Пикамилон | Входит в схемы терапии патологии ЦНС сосудистого генеза | Не оказывает выраженного действия на церебральную гемодинамику (эффект после длительного применения, влияет на сосуды мелкого и среднего диаметра) |
| Аминалон | Оказывает влияние на ГАМК- и глицинергическую систему, регулирует активность NMDA-рецепторов | По эффективности действия уступает всем ноотропам и церебропротекторам |
| Энцефабол | Патология ЦНС сосудистого генеза | Часто вызывает бессоницу, агрессию, психомоторное возбуждение, терапевтически эффективен только в реабилитационный период заболевания |
| Инстенон | Вазодилататор церебропротективного действия | Терапевтический его эффект не обнаружен при нарушениях мозгового кровообращения в острый и восстановительный периоды |
| Нооглютил | Агонист AMPA-рецепторов – по силе мнемотропного и ноотропного действия в несколько раз превосходит пирацетам | Вызывает перевозбуждение, беспокойство, страх, бессоницу, нарушает обмен Ca^{++} в нервной ткани |
| Комбинации пирацетама и тиотриазолина | Рекомендуются для лечения цереброваскулярных патологий | Их терапевтический эффект не обнаруживается в остром периоде патологии |

стимулирует окислительно-восстановительные реакции, повышает энергетический потенциал организма за счет утилизации глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. Повышает содержание норадреналина, дофамина и серотонина в мозге и не оказывает заметного влияния на спонтанную биоэлектрическую активность мозга.

Психостимулирующее действие препарата преобладает в идеаторной сфере. Умеренный психостимулирующий эффект препарата сочетается с анксиолитической активностью, улучшает настро-

ение, оказывает некоторый анальгезирующий эффект, повышая порог болевой чувствительности.

Адаптогенное действие Фенотропила убедительно доказано в эксперименте В.И. Ахапкиной и Т.А. Ворониной, оно проявляется в повышении устойчивости организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок, при утомлении, гипокинезии и иммобилизации, а также при низких температурах (см. рисунок).

Несомненным достоинством препарата является его способность оказывать устойчивое положительное влияние на когнитивные функции у па-

Информация о препарате

ФЕНОТРОПИЛ (Щелковский витаминный завод)
Таблетки 100 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропное (нейрометаболический стимулятор).

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания ЦНС различного генеза, особенно связанные с сосудистыми заболеваниями и нарушениями обменных процессов в мозге, интоксикацией, (в частности, при посттравматических состояниях и явлениях хронической цереброваскулярной недостаточности), сопровождающиеся ухудшением интеллектуально-мнестических функций, снижением двигательной активности. Невротические состояния, проявляющиеся вялостью, повышенной истощаемостью, снижением психомоторной активности, нарушением внимания, ухудшением памяти. Нарушения процессов обучения. Депрессии легкой и средней степени тяжести. Психоорганические синдромы, проявляющиеся интеллектуально-мнестическими нарушениями и апатико-абулическими явлениями, а также вялопатические состояния при шизофрении. Судорожные состояния. Ожирение (алиментарно-конституционального генеза). Профилактика гипоксии, повышение устойчивости к стрессу, коррекция функционального состояния организма в экстремальных условиях профессиональной деятельности с целью предупреждения развития утомления и повышения умственной и физической работоспособности, коррекция суточного биоритма, инверсия цикла «сон-бодрствование». Хронический алкоголизм (с целью уменьшения явления астении, депрессии, интеллектуально-мнестических нарушений).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, после еды. Доза препарата и продолжительность лечения должны определяться врачом и варьирует в зависимости от особенностей состояния больного. Средняя разовая доза составляет 150 мг (от 100 мг до 250 мг); средняя суточная доза – 250 мг (от 200 до 300 мг). Максимальная допустимая доза составляет 750 мг/сут. Рекомендуется разделять суточную дозу на два приема. Суточную дозу до 100 мг принимать однократно в утренние часы, а свыше 100 мг разделить на два приема. Продолжительность лечения может варьироваться от двух недель до трёх месяцев. Средняя продолжительность лечения составляет 30 дней. При необходимости курс может быть повторен через месяц. Для повышения работоспособности – 100–200 мг однократно в утренние часы, в течение двух недель (для спортсменов – 3 дня). Рекомендуемая длительность лечения для больных с алиментарно-конституциональным ожирением составляет 30–60 дней в дозе 100–200 мг один раз в день (в утренние часы). Не рекомендуется принимать препарат позднее 15 часов.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная непереносимость.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Применение при беременности и лактации, Особые указания – см. инструкцию по применению препарата.

циентов при 10-дневном курсе применения в отличие от всех известных ноотропов (курс – 3 месяца). Однократное применение Фенотропила в дозе 100 мг в качестве корректора функционального состояния рекомендовано лицам, чья профессиональная деятельность связана с большими психическими и физическими нагрузками, а также для защиты от повреждающего действия гипоксического фактора.

На фоне приема препарата отмечается улучшение зрения (острота, яркость, расширение поля), кровоснабжение нижних конечностей. Он стимулирует выработку антител в ответ на введение антигена, что указывает на его иммуностимулирующие свойства, но в то же время он не способствует развитию гиперчувствительности немедленного типа и не изменяет аллергическую воспалительную реакцию кожи, вызванную введением чужеродного белка. При курсовом применении препарата не развивается лекарственная зависимость, толерантность, «синдром отмены».

Действие проявляется с однократной дозы, что важно при применении в экстремальных условиях. Данное лекарственное средство не обладает тератогенными, мутагенными, канцерогенными и эмбриотоксичными свойствами. Токсичность – низкая, летальная доза в остром эксперименте составляет 800 мг/кг.

Заключение

Препарат Фенотропил обладает широким спектром фармакологических эффектов и по целому ряду параметров выгодно отличается от пирацетама: антиастеническое, психостимулирующее, антидепрессивное, антиагрессивное, анорексигенное действие и повышение физической работоспособности характерно для фенотропила, но не наблюдается при применении пирацетама.

Существенным преимуществом Фенотропила являются показатели скорости наступления эффекта и величины действующих доз. Фенотропил действует уже при однократном введении, а курс его применения составляет от двух недель до двух

месяцев, тогда как эффект большинства других представителей группы ноотропов проявляется только после курса лечения продолжительностью от одного до 6 месяцев. Суточная доза Фенотропила составляет 0,1–0,3 г.

Таким образом, Фенотропил можно отнести к ноотропам нового поколения с уникальным спектром нейрпсихотропных эффектов. Применение Фенотропила в медицинской практике позволит значительно повысить эффективность лечения и качество жизни пациентов.

Литература

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2. № 6. С. 178–184.
2. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил / Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 70.
3. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. 2005. № 13.
4. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил / Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», М., 2004. С. 70–71.
5. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А., Коваленко С.И. // Фундаментальные проблемы фармакологии. Сборник трудов II съезда Российского научного общества фармакологов. Москва, 2003. С. 63–64.
6. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее // Новости медицины и фармации. 2004. № 14(155). С. 10.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. Т. 61. № 4. С. 3–9.
8. Кригер Д. // Журнал неврологии и психиатрии. 2002. № 3. С. 2–14.
9. Gustov A.A., Smirnov A.A., Korshunova Iu.A., Andrianova E.V. Phenotropil in the treatment of vascular encephalopathy // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2006; 106(3):52–3.
10. Gerasimova M.M., Chichanovskaia L.V., Slezkina L.A. The clinical and immunological aspects of the effects of phenotropil on consequences of stroke // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2005; 105(5):6314.
11. Savchenko A.Iu., Zakharova N.S., Stepanov I.N. The phenotropil treatment of the consequences of brain organic lesions // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2005; 105(12):22–6.

Медазепам (Рудотель) – поддержка в трудную минуту

Т.С. Илларионова

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Старый друг лучше новых двух.

По статистике, 10–12 % всего населения принимают бензодиазепиновые транквилизаторы. Мировое потребление препаратов психофармакологического действия за последние 20 лет увеличилось более чем в 5 раз. Этот рост потребления объясняется широким использованием психотропных препаратов не только в психиатрической, но и в общей практике. При этом если до 1970 г.

наибольший удельный вес в структуре российского рынка препаратов психофармакологического действия приходился на группу психостимуляторов (36 %), то в дальнейшем их регистрировалось ничтожно мало, и структура рынка менялась за счет стремительного расширения ассортимента транквилизаторов и антидепрессантов.

Данные о потреблении бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ) свидетельствуют, что до настоящего времени эти препараты остаются наиболее распространенными психотропными средствами. Показания к их назначению применительно к психическим расстройствам охватывают как субклинические, так и завершённые психопатологические состояния.

Термин «транквилизаторы» (от лат. *tranquillo* – спокойствие, безмятежность) вошел в медицинскую литературу в 1957 г. для обозначения психотропных средств, применяемых главным образом при неврозах, состояниях психического напряжения и страха. В отличие от нейролептических веществ большинство транквилизаторов не оказывает выраженного антипсихотического эффекта.

Бензодиазепиновые транквилизаторы (БТ), широко применяются в медицине начиная с 1960-х гг, когда была открыта высокая транквилизирующая активность производных бензодиазепина – препаратов хлордиазепоксид и диазепам (1962). Эти два препарата положили начало широкому изучению