

Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований)

А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкин, В.И. Ахапкина, Н.Н. Вериго
ГНЦ социальной и судебной психиатрии имени В.П. Сербского, Москва

Несмотря на почти 30 лет, прошедшие с открытия ноотропов, этот класс психотропных препаратов до настоящего времени остается самым дискуссионным. Относясь к группе психоаналептиков в принятой у нас в стране классификации психотропных препаратов, ноотропы не нашли отражения во многих учебниках по психиатрии и психофармакологии, изданных в других странах.

Дискуссионный характер ноотропов предопределил еще автор ноотропной концепции Giurgea, который писал, что ноотропные средства фактически не эффективны в классических нейропсихофармакологических экспериментах и не имеют типичных психофармакологических показаний. А предложенное Giurgea определение ноотропов как препаратов, улучшающих не только мнестические, но и интеллектуальные функции человека, скорее отражало идеалистические представления автора об этой группе лекарственных средств.

В последующие годы для выявления ноотропных свойств у различных препаратов были предложены методы тестирования поведения животных, основанные на изучении влияния вещества на обучение и запоминание в норме и условиях экспериментальных нарушений когнитивных функций. В то же время до сих пор не разработана методика проведения клинко-фармакологических исследований ноотропных препаратов, о чем свидетельствует отсутствие комплекса унифицированных квантифицированных методов оценки специфического ноотропного действия (в сравнении с антидепрессантами, нейролептиками и транквилизаторами).

Дискуссионность класса ноотропных препаратов также обусловлена недостаточностью данных, объясняющих специфические структурно-функциональные закономерности механизма их действия. Если основой действия антидепрессантов считают их влияние на катехоламиновую и индоламинатовую нейротрансмиттерные системы, нейролептиков - на D-рецепторы, транквилизаторов - на гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-бензодиазепиновый-хлорный комплекс, то эффект ноотропов обусловлен не единственным механизмом, а комплексным взаимодействием различных биологических систем.

Ноотропы, таким образом, имеют множественные точки приложения, вовлекая в механизм своего действия большое количество анатомо-функциональных систем - нейротрансмиттерные, сосудистые, метаболизм клетки, реологические и т.д. Многокомпонентность действия этих препаратов, регулирующих множество метаболических, нейромедиаторных и других сдвигов в организме, тем самым расширяет компенсаторные возможности мозговых структур.

Эта особенность механизма действия ноотропных препаратов отражается во множестве синонимов для их обозначения- нейрометаболические церебропротекторы, нейрорегуляторные средства, нейрометаболические средства, нейропротекторы, ангиопротекторы и др., которые приводятся в специальной литературе.

Несмотря на эти спорные моменты, ноотропные препараты широко применяются при лечении различных нервно-психических заболеваний, они востребованы клинической практикой, которая доказала их высокую эффективность. В этом нет ничего противоречивого, так как клиническая практика всегда опережала раскрытие механизмов действия психотропных препаратов, о чем свидетельствует вся история развития психофармакологии.

Таблица. Анализ исследований пирацетама (дозы, продолжительность терапии)

Заболевание	Автор, год	Число пациентов, получавших пирацетам	Доза пирацетама, г/сут	Продолжительность терапии
Злоупотребление активными веществами:				
-алкогольная абстиненция	F. Fischer и соавт., 1993	113**	24 (в/в)	3-5 дней
-героиновая абстиненция	H. Chaudhry и соавт., 1990	20**	3	2 дня
			1,2	5 дней
Депрессия:				
-инволюционная	A. Borgomei и соавт., 1989	33**	9	3 мес
-вегетативные проявления	M. Roglev, 1987	50**	1,6	н/д
Импотенция	G. Azocar Hidalgo и соавт., 1990	40	1,2	н/д
Органическое поражение головного мозга:				
болезнь Альцгеймера	E. Aguglia и соавт., 1995	60	1,6	3 мес
СДАТ, сосудистая	T. Bertoldin и соавт., 1990	20	6,3	3 мес
мультиинфарктная,	G. Charles и соавт., 1991	32	4,8	4-6 мес
когнитивные нарушения в	G. Crepaldi, 1990	20	6,3	6 нед
пожилом возрасте	B. Croisile и соавт., 1993	33	8	1 год
	H. Dadic-Jeftic, 1993	22	3,2	3 мес
	M. Fioravanti и соавт., 1991	84	6	4 нед
			3	
	J. Fondarai и соавт., 1988	4884	3	6 мес
	W. Herrmann и соавт., 1987	130	4,8	3 мес
	L. Israel, 1990	108 (всего):		3 мес
		54	2,4	
		54	4,8	
	L. Parnetti и соавт., 1991	115	2,4	6 мес
	M. Passeri и соавт., 1990	43	6	1 мес
			3	5 мес
	M. Pierlovisi-Lavaivre и соавт., 1991	12	9	3 мес
			2,4	
	J. Poitrenaud и соавт., 1993	31	3	3 мес
	M. Prudhomme и соавт., 1990	30	4,8	3 мес
	C. Sebban и соавт., 1990	9	7,2	3 мес
	M. Trillet и соавт., 1992	30	8	12 мес
	M. Tropper, 1989	294	2,4	12 мес
			4,8	
			6,4	
	C. Barnas и соавт., 1990	60	3	н/д
			12	
	G. Eninya и соавт., 1989	60	1,6	н/д
	C. Miller и соавт., 1988	20	6	42 дня
		20	24	
	M. Billardon и соавт., 1990	3000	3	3 мес
	M. Billardon и соавт., 1992	6371	2,4	60 дней
	P. Nietsch и соавт., 1989	4994	2,4	4 нед
	C. Christosov и соавт., 1988	20	0,8-1,6	20 дней
	J. Zevallos, 1987	40	1,2	12 нед
	P. Ackerman и соавт., 1991	30	3,3	10 нед
	C. Chase и соавт., 1986	27	3,3	36 нед
	C. Conners и соавт., 1986	20	3,3	36 нед
	E. Helfgott и соавт., 1986	19	3,3	36 нед
	G. Levi и соавт., 1987	105	3,2	20 нед
	A. Van Hout, D. Giurgia, 1990	36	1,5	12 нед
			3,3	
	C. Wilscher и соавт., 1987	225	3,3	36 нед

Автор, год	Число пациентов, получавших пирацетам	Доза пирацетама, г/сут	Продолжительность терапии
Эпилепсия, миоклонус-эпилепсия, вторичная эпилепсия			
S. Akpınar и соавт., 1998	6*	10,4	н/д
F. Bartolomei и соавт., 1995	1	25	н/д
P. Brown и соавт., 1991	20*	6,4-16,8	14 дней
H. Chaudhry и соавт., 1992	15	2,4	н/д
B. Croisile 1996	3	12	н/д
P. Genton и соавт., 1995	12	24-45	6 мес - год
R. Guerrini и соавт., 1995	5*	07-12	3-12 мес
R. Guerrini и соавт., 1996	11*	4,8-9,6	4-12 мес
A. Ikeda и соавт., 1996	60	9-24	н/д
D. Karacostas и соавт., 1988	1	4,8	3 мес
D. Karacostas и соавт., 1993	1	24	6 нед
J. Kim и соавт., 1987	1	12 (в/в)	5 дней
		9 (в/в)	6 дней
M. Koskiniemi и соавт., 1996	20	9,6	н/д
		16,8	
		24	
M. Lanteri-Minet, 1991	3	24	2 года
M. Martin и соавт., 1991	14	7,7	3 мес
F. Micheli и соавт., 1987	9*	3,2-20	н/д
J. Obeso и соавт., 1988	12	18-24	до 4 лет
	18**		
V. Perez De Colosia и соавт., 1995	2*	27	н/д
J. Peuvot, 1990	9	4-32	н/д
	11**	(9-18 в среднем)	
C. Remy и соавт., 1991	4	30-45	до 6 мес
H. Straub, 1993	1**	17	н/д
	1**	20	
F. Tracik и соавт., 1995	6**	18	н/д
B. Van Vleumen и соавт., 1996	20	9,6	н/д
		16,8	
		24	
Различные психические расстройства:			
V. Yonchev и соавт., 1991	138**	1-2	Курсовая доза 50-64 г
шизофрения, МДП, реактивные депрессии, черепно-мозговая травма, атеросклеротические психозы, алкоголизм, неврозы			
Хронические психические расстройства в пожилом возрасте:			
O. Asencio Rodriguez, 1991	53**1		2 года (всего):
шизофрения, параноидные психозы,		4,8	12 мес
олигофрения		6	6 мес
		9	6 мес

Примечание. н/д - "нет данных"; * - в некоторых случаях комбинированная терапия, а в некоторых - монотерапия; ** - комбинированная терапия во всех случаях.

В последние годы в связи с прогрессом в области нейробиологии, молекулярной биологии, экспериментальной и клинической фармакологии появилось большое число исследований, в том числе клинико-фармакологических, позволяющих с современной точки зрения представить механизм действия и области применения ноотропных препаратов. Особенно много работ посвящено изучению пирацетама (ноотропила, пирамема и др.), который до настоящего времени остается "эталонным" ноотропным препаратом. Это позволяет рассматривать обзор иностранной литературы, посвященной исследованиям пирацетама как современную модель изучения ноотропов, отражающую все особенности их действия и применения в клинической практике.

Основной механизм действия пирацетама, как и многих других ноотропов, связан с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, повышением скорости оборота информационных макромолекул и активацией синтеза белка. Это находит отражение в результатах множества исследований, проведенных в последние десятилетия.

Влияние пирацетама на утилизацию кислорода и обмен глюкозы зависит от условий, в которых протекает этот процесс, - аэробных или анаэробных. В аэробных условиях пирацетам увеличивает поглощение кислорода и гликолиз приблизительно на 30%. В условиях гипоксии пирацетам усиливает гликолиз за счет активации пентозофосфатного цикла с образованием НАДФ•Н - важнейшего источника энергии для мозгового обмена веществ.

Кроме того, в условиях гипоксии пирацетам увеличивает синтез аденозинтрифосфата (АТФ), кругооборота АТФ - цАМФ в нейроне. Причем, как показано во многих работах, этот процесс происходит не за счет анаэробного окисления, так как уровень лактата при этом не повышается. Некоторые авторы предполагают, что такое увеличение синтеза АТФ без повышения лактата может быть результатом включения пока еще не изученных путей метаболизма кислорода. Индукция пирацетамом пентозафосфатного, гексозафосфатного циклов и аденилаткиназы также, вероятно, в конечном итоге ведет к улучшению утилизации кислорода в головном мозге.

В процессе применения ноотропила происходит увеличение или активация фосфолипаз с повышением обмена фосфатилхолина и фосфатидилэтаноламина, белкового синтеза, а также синтеза и кругооборота цитохрома b5. При этом пирацетам увеличивает текучесть мембраны при старении и ингибирует процессы перекисного окисления липидов.

Исследовалось влияние пирацетама на основные нейромедиаторные процессы. Несмотря на то, что по своей химической структуре пирацетам можно рассматривать как циклическое производное ГАМК, согласно данным фармакокинетического исследования препарата, циклическая часть его молекулы не подвергается размыканию с образованием ГАМК, которая могла бы оказывать прямой эффект. В связи с этим у пирацетама не было выявлено собственных участков связывания и не обнаружен аффинитет к большинству известных рецепторов: α 1-, β 2- и β -адренорецепторов, мускариновых, серотониновых, опиатных, дофаминовых, аденозиновых и бензодиазепиновых. Вместе с тем пирацетам усиливал сопряжение между глутаматными рецепторами и фосфолипазой C, а также вызывал увеличение максимальной чувствительности специфических сайтов для 3Н АМРА в синаптических мембранах коры мозга крыс. Кроме того, у пирацетама выявлена способность влиять на N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецептор путем изменения ионных токов кальция, натрия, калия.

Сравнительное исследование влияния пирацетама на уровень биогенных моноаминов в коре мозга, полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга показало, что пирацетам разнонаправленно влияет на основные нейромедиаторные системы в различных участках головного мозга. Так, препарат достоверно повышает содержание серотонина (5-НТ) во фронтальной коре мозга и уменьшает - в полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга. Уровень дофамина под воздействием пирацетама повышается во фронтальной коре и полосатом теле. Влияние пирацетама на холинергическую систему мозга проявляется в усилении синтеза и выброса ацетилхолина, обратного захвата холина в мозге, в повышении чувствительности и числа мускариновых рецепторов. При исследовании скорости оборота моноаминов установлено, что пирацетам ускоряет оборот дофамина в коре мозга и гипоталамусе и замедляет его в полосатом теле, ускоряет оборот норадреналина в стволе мозга и замедляет его в полосатом теле и гипоталамусе, ускоряет оборот 5-НТ в коре мозга и замедляет его в полосатом теле, гипоталамусе и стволе.

Исследования в области экспериментальной фармакологии позволили выделить основные фармакологические эффекты, присущие пирацетаму, как и всем другим ноотропным препаратам:

1. Улучшение процессов обучения и памяти у хорошо или плохо обучающихся интактных животных при использовании стандартных условнорефлекторных методов, лабиринтов и оперантного поведения.
2. Коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными внешними воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна и т. д.).
3. Повышение устойчивости мозга к различным вредным воздействиям (гипоксия, интоксикации, понижение или повышение температуры и т. д.).
4. Специфические эффекты на вызванные потенциалы и спектры мощности ЭЭГ - увеличение амплитуд транскортикальных вызванных потенциалов, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание межполушарной асимметрии.
5. Коррекция нарушений функций ЦНС и неврологических дефицитов, возникающих при старении и у молодых животных, родившихся от самок, подвергшихся вредным воздействиям (алкоголизация, интоксикация, гипоксия).
6. Улучшение специфических гемореологических показателей и нормализация нарушенного мозгового кровообращения при отсутствии прямого влияния на сосуды.
7. Дополнительные (сопутствующие) психотропные эффекты.

Благодаря своим свойствам пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, острого или хронического алкоголизма, травмы и различных дегенеративных поражений мозга и т.п. Пирацетам применяется для увеличения умственной деятельности человека, особенно в пожилом и старческом возрасте; восстановления задержки умственного развития у детей; лечения дизлексии, вестибулярных нарушений, сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тромбофлебит, инсульт) и заболеваний крови (анемии), а также для повышения устойчивости организма к экстремальным условиям.

Особенно широкое применение пирацетам получил при лечении расстройств пожилого возраста, в том числе психоорганического синдрома различного генеза.

W.Herrmann и K.Stephan провели реанализ ранее опубликованных данных третьей фазы клинических испытаний пираретама. В ходе проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 130 пациентов, не менее 2 лет страдающих психоорганическим синдромом в рамках деменций различного типа, в течение 3 мес принимали пираретам в дозе 4800 мг/сут. В задачи работы входила сравнительная оценка степени эффективности в 2 подгруппах больных: с *сенильной деменцией Альцгеймеровского типа (СДАТ)* и *мультиинфарктной деменцией (МИД)*. Методы исследования включали: шкалу общего клинического впечатления (CGI), заполняемую врачами, шкалу оценки состояния гериатрических пациентов Сандоса (SCAG), используемую клиническими психологами, и шкалу оценки состояния гериатрических пациентов BGP, заполняемую средним медицинским персоналом. Кроме того, использовались краткий синдромальный тест STK и тест Бентона. В результате исследования пираретам показал улучшение на 50% и выше ($p < 0,001$) по трем из четырех исследуемых показателей, в то время как у плацебо эти величины составили 0-6%. При этом степень эффективности препарата не различалась в диагностических подгруппах (у пациентов с СДАТ и МИД).

Другое 6-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось при изучении 81 пациента с характерными *симптомами СДАТ* средней степени выраженности (3-4-я стадия по шкале Рейсберга). Первая группа (43 пациента) получала пираретам по 6 г в день в течение первого месяца и по 3 г в день в течение следующих 5 мес. Вторая группа (38 пациентов) весь период получала плацебо. Для оценки эффективности лечения до него, а также после 3-го и 6-го месяцев лечения применялись гериатрические оценочные шкалы и психометрические тесты. Результаты исследования свидетельствовали, что пираретам по сравнению с плацебо существенно повышал первоначальные показатели психометрических тестов. Особенно значительное отличие пираретама от плацебо проявилось в поведенческих тестах, что позволило авторам сделать вывод о способности пираретама улучшать самостоятельность и взаимодействие с окружающей средой у таких пациентов.

Особый интерес представляют крупные многоцентровые исследования эффективности пираретама у пожилых пациентов с разнообразной психоневрологической симптоматикой. В этих исследованиях проводилась количественная оценка общего улучшения самочувствия после лекарственной терапии, отмечаемая как объективно, так и самими пациентами. Следует обратить внимание на то, что применение пираретама наряду с улучшениями в когнитивной сфере сопровождалось редукцией сопутствующей психопатологической симптоматики - депрессивных и других расстройств.

В открытом многоцентровом исследовании 5306 пациентов (в возрасте 14-96 лет) с признаками *цереброваскулярной недостаточности* принимали пираретам (1200 мг/сут) в течение 4 нед. В последующем 42 пациента в возрасте моложе 45 лет и 270 пациентов, получавших дополнительную терапию, были исключены из анализа. После 4 нед терапии пираретамом общее улучшение состояния отмечено у 88% пациентов, отсутствие изменений - у 11,5%, ухудшение - у 0,5%. При этом число пациентов с головокружением сократилось с 3265 до 960 (улучшение на 70,6%), со снижением мотивации - с 3803 до 1185 (68,8%), с выраженной утомляемостью - с 4255 до 1474 (65,4%), с депрессией - с 2238 до 830 (62,9%), со снижением концентрации внимания - с 4676 до 1759 (62,4%), со снижением адаптации - с 1566 до 623 (60,2%), со звоном в ушах - с 2064 до 888 (57%), с ухудшением восприятия - с 4518 до 2086 (53,8%), с нарушением сна - с 3024 до 1690 (44,1%). Переносимость препарата была оценена как очень хорошая: лишь у 339 (6,6%) пациентов отмечены незначительные побочные эффекты - нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, головные боли.

Сходные данные получены в ходе другого многоцентрового исследования, в котором оценивалась эффективность пираретама у 11654 пациентов, средний возраст которых составлял 64 года. Более чем у 70% пациентов отмечалось *нарушение памяти*. Другие расстройства были представлены головокружением (650 пациентов), артериальной гипертензией (423), головными болями (320) и депрессией (213). Лечение пираретамом проводили в течение 90 дней в различных дозировках: у пациентов моложе 60 лет по 2 капсулы 3 раза в день (2400 мг/сут) и у пациентов старше 60 лет питьевой раствор по 1 г три раза в день (3 г/сут). Пациентов обследовали перед началом терапии, на 45-й и 90-й день лечения. Результаты исследования показали высокую эффективность пираретама: 70% врачей и 90% пациентов отметили положительные эффекты препарата и только 7% пациентов жаловались на побочные эффекты. Пираретам успешно применялся при лечении *хронического алкоголизма* (абстинентные состояния) и *алкогольного делирия*. F.Fischer и соавт. с целью изучения эффективности пираретама исследовали 113 пациентов с острой алкогольной абстиненцией (35% из которых находились в предделириозном состоянии).

После рандомизации (критерии исключения: возраст старше 60 лет, сопутствующая терапия другими ноотропными средствами, эпилепсия, цирроз печени, диабет и болезни сердца) общее число исследуемых составило 97 человек. Все пациенты получали препарат инфузионно в дозе 12 г/сут в течение 3-5 дней в условиях стационара. Оценивали исходную выраженность таких симптомов, как тремор, беспокойство, гипергидроз, тошнота, тревога и депрессия, а также через 30 мин, 1, 3 и 5 дней после начала терапии препаратом. Результаты исследования показали достаточно высокую эффективность пираретама в исследуемой группе - "очень хорошая" в 57%, "хорошая" в 30%, "удовлетворительная" в 11% и "неудовлетворительная" только в 2% случаев, причем эти результаты не зависели от выраженности предделириозной симптоматики. При расширенном анализе всех пациентов, включая тех, кто не

вошел по критериям исключения, результат оказался еще выше: "очень хороший" или "хороший" эффект - 80%, "удовлетворительный" - 14% и "неудовлетворительный" - 6%. Существенное улучшение всех симптомов было отмечено уже через 30 мин. после введения пираретама. В дальнейшем отмечался их последующий регресс: в течение первых суток стабилизировались частота сердечных сокращений и систолическое артериальное давление (при неизменном диастолическом), улучшились ориентация, раннее воспроизведение, счет, внимание, память, речь и логическое мышление (по оценкам психического мини-статуса - Folstein). Применение пираретама позволило в 37% случаев полностью отказаться от назначения транквилизаторов, сократить на 2/3 продолжительность госпитализации больных (в среднем на сутки). Это исследование позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования пираретама при терапии острой алкогольной абстиненции благодаря быстрому наступлению положительного эффекта, отсутствию привыкания и возможности уменьшения доз бензодиазепинов. В случае неэффективности такого лечения авторы рекомендуют комбинировать его с тиапридом, транквилизаторами или антиконвульсантами.

С целью повышения эффективности терапии *героиновой абстиненции* пираретам назначали в комплексе с основной терапией (транквилизаторы, анальгетики, антигистаминные и снотворные средства). При этом в группе пациентов, лечившихся пираретамом, наряду с купированием абстинентного синдрома отмечалась редукция влечения к героину.

Ряд исследований посвящен изучению эффективности пираретама при лечении больных *шизофренией*. В одном из них пираретам применяли у 63 больных мужчин в возрасте от 19 до 59 лет с давностью заболевания от 3 до 24 лет. Критериями отбора являлось преобладание в состоянии пациентов расстройств астенического, адинамического и апато-абулического круга. В результате терапии пираретамом улучшение отмечено у 90,5% больных, причем почти у 68% можно было оценить значительное улучшение. Наилучший клинический результат достигнут у больных вялой депрессией (43 пациента), состояние которых до лечения характеризовалось вялостью, слабостью, расстройствами внимания.

Вопросам сочетанного применения пираретама и других психотропных препаратов посвящено много исследований. Эффективность *комбинированного использования пираретама* и антиконвульсантов (карбамазепина, клоназепама, вальпроата) доказана при миоклониях различного генеза и миоклонус-эпилепсии. Несмотря на то, что пираретам не обладает собственным антиконвульсивным эффектом, а при терапии им отсутствует корреляция между клиническим улучшением состояния и электрофизиологическими показателями, большинство исследователей отмечают способность препарата сокращать число эпилептических припадков и уменьшать проявления миоклонии, положительно влиять на неврологическую симптоматику, в частности на атаксию, нарушения моторики, письма, приема пищи. Вместе с тем на фоне применения пираретама у пациентов повышались мотивация, внимание, уменьшались явления депрессии, инсомнии, что, однако, может быть отражением улучшения основного заболевания.

Повышение возможностей тимоаналептической терапии при применении пираретама изучалось у больных с резистентной депрессией. Учитывая вазовегетативный компонент психофармакологического действия препарата, исследовали его влияние на вегетативную симптоматику у 50 пациентов с различными формами резистентной депрессии. Пираретам в средней суточной дозе 1600 мг назначали в комбинации с антидепрессантами (амитриптилин, психофорин и лудиомил). Полученные данные сравнивали с показателями контрольной группы (30 человек), получавшей только антидепрессанты. В основной группе в отличие от контрольной отмечена значительно более существенная редукция вегетативных симптомов, особенно у пациентов с эмоциональной и двигательной заторможенностью.

Положительные данные получены при использовании пираретама как *профилактического средства, предотвращающего развитие экстрапирамидных расстройств при терапии нейролептиками (протективное действие)*. При этом, не обладая собственно антипаркинсоническим эффектом, пираретам, как и другие ГАМК-ергические средства, в силу своего ГАМК-ергического действия может играть определенную роль в купировании экстрапирамидных расстройств. Так, пираретам назначали на фоне приема нейролептиков и корректоров 28 больным с подострым течением экстрапирамидного синдрома.

Начальную дозу (1,2 г) постепенно увеличивали до достижения отчетливого терапевтического эффекта. Обычно заметное улучшение наступало на 5-6-й день терапии при дозе 3,2-4 г, а к 7-10-му дню экстрапирамидный синдром во всех случаях полностью купировался. При последующем приеме пираретама повторного возникновения экстрапирамидных нарушений не наблюдали. Это позволяло беспрепятственно проводить больным активную терапию применявшимися ранее нейролептиками. В случаях возникновения экстрапирамидной симптоматики при малых дозах нейролептиков дополнительное назначение пираретама позволяло увеличить дозировку активного антипсихотического средства в 2-3, а иногда в 4 раза до достижения терапевтического эффекта.

Почти во всех исследованиях отмечается высокая переносимость пирacetama. Хотя пирacetам способен вызывать некоторые побочные эффекты, такие как нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, головные боли, они встречались только в 6,6 -7% случаев.

Сводные данные о проведенных исследованиях пирacetama с указанием применяемых доз и длительности терапии представлены в таблице. В нее вошли только те зарубежные исследования, в которых при лечении пирacetамом достоверно обнаруживался положительный эффект по сравнению с плацебо или контрольной группой.

Определенный интерес представляет изучение зависимости эффективности пирacetama от его дозы. Как видно из приведенной таблицы (см. стр. 179), диапазон доз пирacetama, применявшихся разными исследователями при сходных расстройствах, колеблется в широких пределах (от 1 до 45 г в сутки).

Хорошая переносимость препарата позволяла быстро наращивать его дозу иногда до нескольких десятков грамм в сутки. Однако средний диапазон дозировок пирacetama колебался от 1,2 до 9,6 г/сут.

Одной из теоретических предпосылок методики выбора дозы пирacetama является концепция обратной U-зависимости эффективности ноотропных препаратов от их дозы. Согласно этой концепции каждому ноотропному препарату свойственно ограниченное "терапевтическое окно", при котором наиболее эффективными являются средние дозировки, а малые и высокие - малоактивны. Эта точка зрения подтверждается в исследованиях зависимости изменений электрофизиологических характеристик и показателей операторской деятельности от разных доз пирacetama у здоровых добровольцев. Сравнение трех дозировок пирacetama (однократный прием 2,9, 4,8 или 9,6 г/сут) показывает достоверно более высокие показатели работоспособности и меньшее число ошибок у операторов при однократном приеме 4,8 г пирacetama, что отражалось в соответствующих ЭЭГ-показателях. Интересно, что прием пирacetama в тех же дозах в периоды между выполнением заданий, т.е. в состоянии покоя, не вызывал закономерных изменений ЭЭГ.

Другая методика выбора доз пирacetama основывается на данных некоторых авторов о том, что приоритетное значение в этом смысле имеет не суточная, а курсовая доза препарата. Так, при исследовании эффективности пирacetama у 138 пациентов с различными психическими расстройствами (шизофрения, МДП, реактивная депрессия, черепно-мозговая травма, атеросклеротические психозы, алкоголизм, неврозы). пирacetам (пирамем) назначали вместе с другими психотропными препаратами (транквилизаторами, нейролептиками, антидепрессантами и гипнотиками) в индивидуально предписанных дозах и комбинациях. В ходе исследования было установлено, что эффективность препарата зависела в большей степени от курсовой дозы, чем от длительности курсового применения. Положительный терапевтический эффект достигался при курсовой дозе 50-64 г, что составило 125-160 таблеток пирамема по 0,4 г. Такой подход к определению эффективных дозировок препарата позволяет сократить его суточную дозу до 1-2 г/сут.

Следующая стратегия терапевтических дозировок препарата применяется только при лечении эпилепсии. В этом случае предпочтение отдается концепции высоких доз. Исследователи подчеркивают линейную зависимость эффекта препарата от дозы; в зависимости от достижения положительных результатов суточные дозировки пирacetama доводят до 25 - 45 г.

Обзор приведенной литературы свидетельствует о целесообразности продолжения исследований пирacetama, как и всех других ноотропных препаратов. Широкое применение ноотропов в практике диктует необходимость более глубокого изучения особенностей их механизма действия, определения стандартов изучения ноотропного эффекта (стандартизация методик оценки, психометрических шкал и т.п.), проведения двойных слепых контролируемых исследований, а также выделения симптомов-мишеней.

Литература:

1. Авруцкий Г. Я., Нисс А. И. // Фармакология ноотропов. - М., 1989. - С. 112-118
2. Воронина Т. А. // Фармакология ноотропов. - М., 1989. - С. 8-19
3. Воронина Т. А. // Фармакол. и токсикол. - 1991. - Т. 54, № 2. - С. 6-11
4. Нисс А. И. // Журн. невропат. и психиатр. им. С. С. Корсакова - 1984, Т.84, №5. - С. 750-756
5. Пантелева Г. В. и др. // Клиническое значение препарата ноотропил. Симпозиум. - М., 1976. - С. 59-70
6. Петков В. Д. // Фармакология ноотропов. - М., 1989. - С. 20-25
7. Руденко Г. М. // Клиническое значение препарата ноотропил. Симпозиум. - М., 1976. - С. 71-78
8. Ackerman P.T. et al. // Journal of Learning Disabilities. - 1991. - Vol. 24, № 9. - P. 542-549
9. Aguglia E. et al. // Curr.Ther.Res. - 1995. - Vol. 56, № 3. - P. 250-257
10. Akpınar S. et al. // Psychopharmacology. - 1988. - Vol. 96. - P. 366
11. Asencio Rodriguez O. V. // II European Congress of Gerontology. - Madrid, Spain, 1991/9/12

12. Azocar Hidalgo G. et al. // *Int. J. of Impotence Research.* - 1990. - Vol. 9, № 2, Suppl.2. - S. 2
13. Barnas C. et al. // *Psychopharmacology.* - 1990. - Vol. 100. - P. 361-365
14. Bartolomei F. et al. // *Rev. Neurol.* - 1995. - Vol. 151, № 5. - P. 311-315
15. Benesova O. // *Drugs and Aging.* - 1994. - Vol. 4, № 4. - P. 285-303
16. Benzi G., Pastoris O., Villa R. F., et al. // *Biochem. Pharmacol.* - 1985, Vol. 34, № 9. - P. 1477-1483
17. Bering B., Muller W. E. // *Arzneimittel-Forsch.* - 1985. - Bd 35, №11. - P. 1350-1352
18. Bertoldin T. et al. // *Giorn. Gerontol.* - 1990. - Vol. 38, № 8. - P. 403-406
19. Billardon M. et al. // *J. Intern. Medecine.* - 1992. - Vol. 257, Suppl. - P. 115-118
20. Billardon M.; Fondarai J.A.; Jouan A.M.; Jagodzinsky D. // *Evaluation de l'efficacite du nootrope sur l'activite cerebrale en medecine generale.* - 1990. - Vol. 12, № 12. - P. 115-118
21. Borromei A. et al. // *Miverna Med.* - 1989. - Vol. 80, № 5. - P. 475-482
22. Brown P., et al. // *Mov. Disord.* - 1993. - Vol. 8, № 1. - P. 63-68
23. Charles G. et al. // *Eur. Psychiatry.* - 1991. - Vol. 6, № 4. - P. 195-200
24. Chase C. et al. // *Publ. Karger.* - Basel, 1987. - Vol. 5. - P. 140-147
25. Chaturvedi S.K. // *J. Clin. Psychiatry.* - 1987. - Vol. 48, № 6. - P. 255
26. Chaudhry H. R. et al. // *Curr. Ther. Res.* - 1992. - Vol. 52, № 3. - P. 355-360
27. Chaudhry H.R., De Mahieu C., Javaid M.A., et al. // *Curr. Ther. Res.* - 1990. - Vol. 48, № 2. - P. 313-319
28. Christozov C. et al. // *Med. Biol. Inf.,* - 1988. - Vol. 2. - P. 15-17
29. Connors C. K. et al. // *Psychopharmacology.* - 1987. - Vol. 24, № 5. - P. 513-521
30. Crepaldi G. // *Actualites Therapeutiques.* - 1990. - Vol. 11. - P. 25
31. Croisile B. et al. // *Neurology.* - 1993. - Vol. 43, № 2. - P. 301-305
32. Croisile B., Manguiere F., Trillet M. // *Mov. Disord.* - 1996. - Vol. 11, Suppl. 1. - P. 353
33. Dabic-Jeftic H. // *Funct. Neurol.* - 1993. - Vol. 8, № 5. - P. 335-345
34. Domanska-Janik K, Zaleska M. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* - 1977. - Vol. 29. - P. 111-116
35. Eninya G. I. et al. // *Zh. Nevropatol. Psikiatr.* - 1989. - Vol. 89, № 12. - P. 19-23
36. Fioravanti M. et al. // *Clin. Neuropharmacol.* - 1991. - Vol. 5, № 1. - P. 27-34
37. Fischer F., Ehrlich E., Hoffmann H., Hoffmann W. // *Neuropsychiatrie.* - 1993. - Vol. 7, № 3. - P. 147-152
38. Fondarai J. et al. // *Geriatrics - Praticiens et Age.* - 1988. - Vol. 11. - P. 538-541
39. Genton P., et al. // *Epilepsia.* - 1995. - Vol. 36, Suppl. 3. - P. 264
40. Giurgea C. // *Actualites pharmacologiques* - 1972. - 25e serie. - P. 115-156
41. Gobert J. G. J. // *Pharm. Belg.* - 1972. - Vol. 27. - P. 281-304
42. Goulijev A. N., Senning A., // *Brain Res. Rev.* - 1994. - Vol. 19. - P. 180-222
43. Guerrini R. et al. // *Epilepsia.* - 1995. - Vol. 36, Suppl.4, № 51, Abs. - P. 268
44. Guerrini R. et al. // *Mov. Disord.* - 1996. - Vol. 11, Suppl 1, Abs. - P. 360
45. Helfgott E. et al. // *Publ. Karger.* - Basel, 1987. - Vol. 5. - P. 110-122
46. Herrmann W.M., Stephan K. // *Int. Psychogeriatr.* - 1992. - Vol. 4, № 1. - P. 25-44
47. Ikeda A., et al. // *Mov. Disord.* - 1996. - Vol. 11, № 6. - P. 691-700
48. Israel L. // *Fundacion Ciencia y Medicina* - 1990. - Vol. 4, № 29. - P. 17-22
49. Karacostas D. et al. // *Acta Ther.* - 1988. - Vol. 14. - P. 293-300
50. Karacostas D. et al. // *Acta Ther.* - 1993. - Vol. 19, № 4. - P. 401-404
51. Kim J. S. et al. // *Yonsei Med. J.* - 1987. - Vol. 28, № 3. - P. 231-233
52. Koskiniemi M. et al. // *Mov. Disord.* - 1996. - Vol. 11, Suppl. 1, Abs. - P. 352
53. Lanteri-Minet M. // *Thesis.* - 1991. - Vol. 10, № 9. - P. 1-49
54. Lehmann D., et al. // *Neuropsychopharmacology.* - 1994. - Vol. 10, № 3, Suppl. 1. - P. 679
55. Levi G. et al. // *Publ. Karger.* - Basel, 1987. - Vol. 5. - P. 129-139
56. Martin M. et al. // *Epilepsia.* - 1991. - Vol. 32, Suppl.1. - P. 100
57. Micheli F. et al. // *American Academy of Neurology.* - New York, USA, 1987/4/5
58. Miller C. et al. // *Psychopharmacology.* - 1988. - Vol. 96. - P. 301
59. Nicholson V. J., Wolthuis O. L. // *Biochem. Pharmacol.* - 1976. - Vol. 25. - P. 2241-2244
60. Nietsch P., Worz K. // *Therapiewoche.* - 1989. - Vol. 39. - P. 2909-2915
61. Nybäck H., Wiesel F. A., Skett P. // *Psychopharmacology.* - 1979. - Vol. 61. - P. 235-238
62. Obeso J. A. et al. // *Clin. Neuropharmacol.* - 1988. - Vol. 11, № 6. - P. 529-536
63. Ostrovskaja R. U., Hoffmann W., Molodawkin G. M. // *Dr. Pharmazie.* - 1983. - Vol. 38. - P. 251-253
64. Parnetti L. et al. // *Dementia.* - 1991. - Vol. 2, № 5. - P. 262-267
65. Passeri M., Buonanno G., Lombardi C. // *Argomenti di Gerontologia.* - 1990. - Vol. 2. - P. 229-233
66. Perez De Colosia V. et al. // *Rev. Esp. Neurol.* - 1995. - Vol. 10, № 3. - P. 142-144
67. Petkov V., Popova J. S., // *Acta. Phisiol. Pharmacol., Bulg.* - 1987. - Vol. 13, № 2. - P. 3-10
68. Peuvot J. // *Fundacion Ciencia y Medicina.* - 1990. - Vol. 4, № 29. - P. 101-107
69. Pierlovisi-Lavaivre M. et al. // *Neurophysiol. Clin.* - 1991. - Vol. 21. - P. 411-423
70. Platt D., Hering H., Hering F. J. // *Arzneimittel Forschung.* - 1974. - Vol. 24, № 10. - P. 1588-1590
71. Poitrenaud J. et al. // *XV International Congress of Gerontology.* - Budapest, Hungary, 1993/7/9
72. Prudhomme M. et al. // *Psychologie Medicale* - 1990. - Vol. 22, № 9. - P. 871-882
73. Rđgo L. K., Allikmets L. H., Zarkovsky A. M. // *Arch. Pharmacol.* - 1981, Vol. 318. - P. 36-37

74. Remy C. et al. // *Epilepsia*. - 1991. - Vol. 32, Suppl.3. - P. 6
75. Roglev M. // *Med. Biol. Inf.* - 1987. - Vol. 3: P. 15-17
76. Sebban C. et al. // *Fundacion Ciencia y Medicina*. - 1990. - Vol. 4, № 29. - P. 167-169
77. Straub H. B. // *Neurology*. - 1993. - Vol. 43, № 4, A375, Abs. - P. 838
78. Tracik F., Ried S., Wildefrent J., Poewc W. // *Epilepsia*. - 1995. - Vol. 36, Suppl. 3. - P. 72-73
79. Trillet M. et al. // *The IX Conference of the South-East European Society for Neurology and 89.Psychiatry*. - Thessaloniki, Greece, 1992/9/23
80. Tropper M. S. // *Experta Medica*. - 1990. - Vol. 3. - P. 418-423
81. Van Hout A., Giurgia D. // *Anae*. - 1990. - Vol. 3, № 2. - P. 145-152
82. Van Vleymen B. et al. // *Neurological Society*. - Belgium, 1996/2/24
83. Wilsher C. R. et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* - 1987. - Vol. 7, № 4. - P. 230-237
84. Woelk H. // *Pharmakopsychiat.* - 1979. - Vol. 12. - P. 251-256
85. Wyllie M. G., Paciorec P. M., Waterfall J. F. // *Biochem. Pharmacol.* - 1981. - Vol. 30. - P. 1605-1612
96. Yonchev V.; Mashonova T.; Mashonov N.; Nikolkova S.; Mihailov D.; Markov E. // *Folia Med.* - 1991. - Vol. 33, № 2. - P. 8-13
86. Zevallos J. // *Revista de Neuro-Psiquiatria*. - 1987. - Vol. 50, № 2. - P. 94-115

/media/psycho/00_06/178.shtml :: Wednesday, 17-Jan-2001 00:31:15 MSK