

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-35-41

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

И. Н. Крылова¹

Представлены классификация, механизм действия, особенности фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, обладающих ноотропной активностью. Изложены показания к применению, побочные эффекты, вопросы безопасности ноотропных средств – препаратов, нашедших широкое применение в клинической практике.

Ключевые слова: ноотропные средства; ноотропы; пирацетам; механизмы действия; фармакокинетика; клиническое использование.

Впервые в 1972 г. С. Giurgea предложил называть ноотропными средствами лекарственные средства (ЛС), оказывающие прямое (специфическое) активирующее влияние на высшие интегративные функции мозга, в том числе стимулирующие обучение, улучшающие память и умственную деятельность, облегчающие передачу информации между полушариями головного мозга и внутри их и улучшающие кортико-субкортикальные связи, повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. Родоначальником ноотропных препаратов является пирацетам (ноотропил, пирамем, ойкамид, луцетам), созданный бельгийской фирмой UCSB. В настоящее время известны многие новые ноотропные ЛС, а также имеется целый ряд ЛС, спектр действия которых в качестве одного из основных компонентов наряду с другими включает и ноотропные эффекты.

По мнению ряда отечественных авторов, группу ноотропных средств можно определить шире, а именно как препараты, которые специфически активируют высшую интегративную деятельность мозга, восстанавливают нарушенные мнестические и мыслительные функции, снижают неврологические дефициты и повышают резистентность организма к экстремальным воздействиям.

Классификация веществ с ноотропным действием

В настоящее время существует несколько классификаций ноотропных средств.

Чаще используют смешанную классификацию ноотропных препаратов, учитывая химическое происхождение, клиническую эффективность и механизм действия.

Согласно такой классификации, ноотропные средства подразделяют на 2 основные группы.

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ, Россия, 119991, Трубецкая ул., д. 8/2.

1. Препараты с доминирующими или преимущественными мнестическими эффектами (cognitive enhancers), основной эффект — влияние на память (мнестический)

— Производные пирролидона, а именно, циклической ГАМК (рацетамы) — пирацетам (ноотропил), прамирацетам (прамистар), этирацетам, нефирацетам, анирацетам, фенотропил и др.

— Холинергические средства:

а) ингибиторы ацетилхолинэстеразы — галантами на гидробромид (нивалин), ривастигмин (экселон), donepezil, ипидакрин (нейромидин), аминостигмин;

б) усиливающие синтез медиатора — холина хлорид, холина альфосцерат (глиагилин), лецитин и др.;

в) м-, н-холиномиметики — бетанехол;

г) вещества со смешанным типом действия — деанола ацеглютамат.

— Нейропептиды и их аналоги: семакс, церебролизин, цереброкурин, актовегин, солкосерил, тиролиберин.

— Препараты, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: кислота глутаминовая, нуоглютил.

— Препараты глицина и его производных: глицин, ноопепт.

2. Препараты смешанного типа с широким спектром действия (нейропротекторы)

— Активаторы метаболизма мозга: пентоксифиллин, ацетил-L-карнитин.

— Церебральные вазодилататоры: винпоцетин (кавинтон), оксирал (викамин), ницерголин (сермион) и др.

— Антагонисты кальция: нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.

— Вещества, влияющие на систему ГАМК: аминалон, мембратон, пантогам, пикамилон, натрия оксипутират, фенибут (ноофен) и др.

— Антиоксиданты: мексидол, пиритинол, α-токоферол и др.

— Препараты разных групп: нафтидрофурил, этимизол, экстракт гинкго билоба (танакан, мемоплант), мелатонин, болюсы хуато и др.

Основные механизмы действия

В результате многочисленных клинических и экспериментальных исследований были определены основные механизмы действия ноотропных препаратов: ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышение усваивания ее клетками головного мозга, особенно в коре больших полушарий, усиление проведения холинергических импульсов в центральной нервной системе (ЦНС), увеличение синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран), нормализация жидкостных свойств мембран, ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов, активация церебральной микроциркуляции за счет улучшения деформированности эритроцитов и предупреждения агрегации тромбоцитов, улучшение кортикально-субкортикальных взаимосвязей, уменьшение выраженности нарушений нейротрансмиссии, улучшение репаративных процессов в тканях при повреждениях головного мозга при повреждениях различного генеза.

Основные эффекты ноотропов: психостимулирующий, антиастенический, седативный / транквилизирующий, антидепрессивный, повышение уровня бодрости, ясности сознания, прогнотический, ноотропный, мнемоторный, вазовегетативный, адаптогенный, антипаркинсонический, антидискинетический.

Группу ноотропных препаратов часто называют нейрометаболическими церебропротекторами, что указывает на общее для ЛС данной группы свойство — стимулировать обменные процессы в нервной ткани.

Показания к применению ноотропных средств

Первоначально ноотропные ЛС применяли в основном при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с деменцией. В последние годы эти ЛС стали широко применять в разных областях, в том числе в гериатрической (профилактика и лечение болезней старческого возраста), акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии.

Так, ноотропные средства применяют при:

- деменции различного генеза (синдромы, обусловленные органическим поражением головного мозга и характеризующиеся нарушениями в мнестической и других когнитивных сферах, включая речь, ориентировку, абстрактное мышление) – сосудистой, сенильной, болезни Альцгеймера;

- хронической цереброваскулярной недостаточности (медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, которая приводит к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой

ткани и обуславливает постепенное нарастание нарушений функций головного мозга);

- психоорганическом синдроме (характеризуется ослаблением памяти, снижением интеллекта, неспособностью сдерживать проявления эмоций (триада Вальтер – Бюэля);

- при последствиях острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы;

- интоксикации;

- нейроинфекции (инфекционных заболеваний, которые вызываются бактериями, вирусами, грибами или простейшими и характеризуются преимущественной локализацией возбудителя инфекции в центральной нервной системе и клиническими признаками поражения каких-либо ее отделов);

- интеллектуально-мнестических расстройствах (нарушение памяти, концентрации внимания, мышления), астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдроме;

- невротическом и невротоподобном расстройстве;

- вегето-сосудистой дистонии;

- хроническом алкоголизме (энцефалопатия, психоорганический синдром, абстиненция);

- для улучшения умственной работоспособности.

В педиатрии обоснованными показаниями к назначению ноотропов являются:

- задержка психического и речевого развития;

- последствия перинатального поражения ЦНС;

- детский церебральный паралич;

- синдром дефицита внимания.

Следует отметить, что конкретные схемы, длительность терапии, а также сроки появления первых результатов лечения зависят как от конкретного диагноза, так и от индивидуальных особенностей организма. Как правило, ноотропные средства применяются в составе комплексной терапии. Их практически не применяют изолированно.

Побочные эффекты ноотропных средств

Побочные эффекты ноотропных средств, как правило, встречаются нечасто. Среди них можно отметить такие проявления как гиперактивность, слабость, бессонница, беспокойство, тревога, диспепсические симптомы, гипотензия, гепато- или нефротоксичность, эозинофилия, частые приступы стенокардии, судороги, эпилептиформные приступы, нарушение равновесия, галлюцинации, атаксия, спутанность сознания, лихорадка, тромбоз, флебит и боль в месте введения, двигательная расторможенность, ощущение жара и гиперемия лица, высыпания на лице и теле по типу крапивницы.

Пирролидоновые производные

Основным и наиболее часто применяемым представителем данной группы является пирацетам. Его побочные эффекты отмечаются редко и, главным образом, у психически больных. К числу таких эффектов относятся головокружение, тремор, нервозность, повышенная раздражительность. Возможны нарушения

сна: преимущественно – бессонница, реже сонливость. В связи с риском нарушений сна не следует принимать пирарцетам на ночь. В единичных случаях при применении пирарцетама отмечается сексуальное возбуждение. Иногда имеют место диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея, боли в животе. У больных пожилого возраста изредка возможно обострение коронарной недостаточности. В подобных случаях рекомендуется уменьшить дозу или прекратить прием препарата.

Пирарцетам противопоказан при острой почечной недостаточности, беременности (особенно в I триместре), кормлении грудью (на время лечения прекращают), в грудном возрасте (до 1 года). Хотя экспериментальные данные указывают на отсутствие эмбриотоксичности и тератогенности, необходимы углубленные исследования, в том числе выяснение возможных отдаленных последствий длительного влияния пирарцетама на плод. В то же время имеются указания на положительный эффект пирарцетама в высоких дозах (до 3–10 г) при дистресс-синдроме у новорожденных (препарат вводили роженицам внутривенно).

Относительными противопоказаниями, связанными с побочными эффектами пирарцетама, являются состояния психомоторного возбуждения (маниакального, гебефренного, кататонического, галлюцинаторно-параноидного, психопатического). Необходима особая осторожность при назначении пирарцетама пациентам с повышенной судорожной готовностью, а также при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы с выраженной артериальной гипотензией. Имеются указания на нецелесообразность назначения препарата детям, страдающим сахарным диабетом, при наличии в анамнезе аллергических реакций на фруктовые соки, эссенции и т.п. При лечении пирарцетамом в гранулах рекомендуется исключать из рациона сладости.

Препараты, усиливающие холинергические процессы

В настоящее время данная группа ноотропных ЛС развивается наиболее бурно, поскольку именно с ней связан прогресс в лечении болезни Альцгеймера. Применение классических препаратов пирролидинового ряда при этом заболевании обычно приносит лишь временный эффект, вслед за которым может наступить быстро прогрессирующее снижение памяти и интеллекта. Поскольку механизмы мнестических нарушений при болезни Альцгеймера связаны в основном с дефицитом холинергической передачи в головном мозге, применение усиливающих ее препаратов приносит наибольший положительный эффект. Ведущее место сегодня занимают антихолинэстеразные препараты, а именно амиридин и такрин. Они способствуют накоплению ацетилхолина благодаря угнетению разрушающего его фермента ацетилхолинэстеразы.

Амиридин обладает не только центральным, но и периферическим действием. Поэтому к числу его относительно нечастых побочных эффектов относятся

гиперсаливация, тошнота, рвота, усиление перистальтики, диарея, брадикардия. Кроме того, препарат может вызывать головокружение.

Противопоказан амиридин при гиперчувствительности пациента, а также при заболеваниях, когда усиление холинергической передачи связано с риском ухудшения состояния: эпилепсии, экстрапирамидных и вестибулярных расстройств, стенокардии, брадикардии, язвенной болезни. К тому же амиридин нельзя назначать при беременности и кормлении грудью.

Для такрина характерен большой перечень побочных эффектов. По частоте преобладают атаксия (дискоординация движений, неустойчивость), анорексия (потеря аппетита), спастические боли в животе, диарея, тошнота, рвота, а также гепатотоксическое действие. Реже встречаются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия или тахикардия, нарушения сердечного ритма, артериальная гипер- или гипотензия), гиперсаливация, ринит, потливость, кожная сыпь, отеки стоп и лодыжек, обмороки. В единичных случаях отмечаются бронхиальная обструкция (затруднение дыхания, ощущение сдавления в грудной клетке, кашель), изменения настроения и психики (агрессивность, раздражительность), экстрапирамидные расстройства, затруднение мочеиспускания.

Перечень противопоказаний к назначению такрина довольно велик. Наряду с повышенной чувствительностью к данному препарату или другим производным акридина, он включает бронхиальную астму, артериальную гипотензию, брадикардию, синдром слабости синусового узла, эпилепсию, травмы головы с потерей сознания, повышение внутричерепного давления (в этом случае облегчается развитие судорожного синдрома), обструкцию желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, нарушения функции печени (даже в анамнезе), болезнь Паркинсона и симптоматический паркинсонизм, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

ГАМК-ергические препараты

Механизмы ноотропного эффекта, оказываемого ГАМК-ергическими веществами, связаны как с усилением энергетических процессов в головном мозге (активация ферментов цикла Кребса, повышение утилизации глюкозы клетками мозга), так и с улучшением церебрального кровотока, его ауторегуляции. ГАМК-ергический компонент характерен для механизма действия пирарцетама, который можно рассматривать как циклический аналог ГАМК.

Гамма-аминомасляная кислота (аминалон, гамма-лон) обычно переносится хорошо. Лишь иногда возможны такие побочные эффекты, как чувство жара, бессонница, тошнота, рвота, диспепсические расстройства, колебания артериального давления (в первые дни лечения, что связано с вазоактивными свойствами ГАМК), повышение температуры тела. При уменьшении дозы эти явления обычно быстро прохо-

дят. Противопоказан данный препарат при гиперчувствительности к нему.

При использовании пантогама (гопантенной кислоты) возможны аллергические реакции (ринит, конъюнктивит, кожная сыпь), исчезающие с отменой препарата. Противопоказан пантогам при тяжелых острых заболеваниях почек, а также в I триместре беременности.

При назначении пикамила, который преимущественно интенсифицирует метаболический шунт ГАМК, возможны раздражительность, возбуждение, ощущение тревоги, головокружение, головная боль, легкая тошнота. В этих случаях нужно уменьшить дозу. Изредка встречаются аллергическая сыпь и зуд кожных покровов, требующие отмены препарата. Противопоказаниями, наряду с индивидуальной непереносимостью, являются острые и хронические заболевания почек.

Фенибут в связи с усилением тормозных ГАМК-ергических процессов может вызывать сонливость при первых приемах. Иногда отмечаются аллергические реакции. Противопоказан при индивидуальной непереносимости, печеночной недостаточности.

Натрия оксипутират, сочетающий свойства средства для наркоза с ноотропным, антигипоксическим, гипотермическим, седативным, снотворным свойствами, оказывает побочные эффекты чаще всего при быстром внутривенном введении. Препарат способен вызывать двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей и языка, известны даже случаи остановки дыхания. Поэтому необходимо медленное введение натрия оксипутирата в вену. Во время выхода из наркоза возможно двигательное и речевое возбуждение. При использовании в высоких дозах иногда вызывает тошноту и рвоту. У отдельных больных отмечается сонливость в дневное время. При длительном применении препарата в больших дозах может развиваться гипокалиемия (корректором данного побочного эффекта являются калия хлорид, аспаркам, панангин).

Противопоказаниями к применению натрия оксипутирата являются гипокалиемия, миастения (в связи с миорелаксирующим эффектом), эпилепсия, тяжелая артериальная гипертензия, эклампсия, белая горячка. Не следует назначать его при глаукоме. В связи с седативно-снотворным эффектом оксипутират натрия нельзя применять в дневные часы лицам, работа которых требует быстрой физической или психической реакции.

Глутаматергические препараты

Глутаматергической системе принадлежит одна из важных ролей в реализации синаптической пластичности и высших интегративных функций мозга, включая процессы обучения и памяти. В связи с этим она интенсивно исследуется как мишень для фармакологического воздействия. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором, глутаматные рецепторы (в частности, NMDA-рецепторы), как свидетельствуют ли-

тературные данные, вовлечены в механизмы нарушения памяти при различных заболеваниях ЦНС.

Глицин, представляющий собой заменимую аминокислоту и влияющий на глициновый сайт NMDA-рецептора, хорошо переносится и практически лишен побочных эффектов. Данный препарат можно считать противопоказанным лишь при индивидуальной непереносимости.

Мемантин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов — наряду с ноотропным эффектом обладает нейропротективным действием, способен корректировать двигательные нарушения при различных поражениях головного и спинного мозга. Препарат может вызывать ряд побочных эффектов со стороны ЦНС. К их числу относятся головокружение, беспокойство, в том числе двигательное, ощущение усталости, тяжести в голове. Кроме того, иногда возможна тошнота. Противопоказаниями к назначению мемантина являются спутанность сознания и тяжелые нарушения функции почек, поскольку при этом замедляется экскреция препарата.

Нейропептиды и их аналоги

Пептидергическое направление коррекции памяти также является перспективным. Остановимся на двух препаратах — семаксе и церебролизине.

Семакс является синтетическим аналогом адренокортикотропного гормона, однако лишен гормональной активности. Этот препарат, применяемый интраназально, проявляет ноотропное и адаптогенное действие. Препарат отличается хорошей переносимостью, сведения о его побочных эффектах отсутствуют. Противопоказан семакс при беременности, грудном вскармливании, острых психотических состояниях.

Церебролизин представляет собой комплекс нейропептидов (15 %) с молекулярной массой не более 10000 дальтон, свободных аминокислот (85 %) и микроэлементов, полученных из головного мозга молодых свиней. Более 20 лет он применяется как нейропротекторное и ноотропное средство. В последнее время доказано, что нейропротекторная активность церебролизина связана в основном с пептидной фракцией. Препарат обладает мультимодальным действием — повышает интенсивность энергетического обмена, синтез белков в головном мозге, проявляет антирадикальную, мембранопротекторную и нейротрофическую активность, тормозит высвобождение возбуждающих аминокислот (глутамата), улучшает мозговой кровоток.

Церебролизин демонстрирует хорошую переносимость. Его побочные эффекты встречаются нечасто и представлены повышением температуры тела (пирогенная реакция), которая наблюдается, главным образом, при быстром внутривенном введении. Поэтому внутривенно вводить препарат необходимо капельным способом.

Противопоказан церебролизин при острой почечной недостаточности, а также в I триместре беременности, при судорожных состояниях, включая эпилеп-

сию, аллергических диатезах. Необходимо отметить, что данный препарат является одним из немногих нейропротекторов, которые можно использовать в педиатрической практике и даже назначать новорожденным.

Рассматривая церебролизин, следует остановиться и на таком содержащем нейропептиды гидролизате головного мозга, как церебролизат. Последний нельзя считать аналогом церебролизина ни по составу, ни по фармакотерапевтической эффективности и безопасности. Церебролизат, получаемый из мозга взрослых коров, содержит высокомолекулярные нейропептидные фракции. Он несет потенциальную опасность в связи с возможностью переноса вируса губчатой трансмиссивной энцефалопатии коров (“бешенства” коров), который вызывает у человека неизлечимое нейродегенеративное заболевание – болезнь Якоба – Крейцфельда. Церебролизат нельзя вводить в вену, а при внутримышечном введении он часто вызывает выраженное раздражение. Назначение церебролизата детям недопустимо.

Антиоксиданты и мембранопротекторы

Свободно-радикальные процессы, повреждающие мембрану нейронов, принимают участие в основных механизмах нарушений синаптической пластичности, процессов памяти и обучения. Многие ноотропные ЛС обладают поликомпонентным механизмом действия, включающим и антирадикальные свойства. Тем не менее, особенно выраженное антиоксидантное действие оказывают такие препараты, как мексидол, меклофеноксат, пиритинол.

С 1993 г. применяют мексидол, содержащий остаток янтарной кислоты и обладающий выраженной ноотропной и нейропротекторной активностью. Наряду с антиоксидантным и мембранопротекторным действием (ингибирование процессов свободно-радикального окисления, активация супероксиддисмутазы, липидрегулирующие свойства), он повышает интенсивность мозгового кровотока, тормозит агрегацию тромбоцитов, модулирует ГАМК-, бензодиазепин- и холинергические процессы в ЦНС. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и редкостью побочных эффектов, к которым относятся тошнота, сухость во рту, сонливость (последняя — главным образом, при использовании в высоких дозах). Противопоказан мексидол при острых нарушениях функции печени и почек. В эксперименте не выявлено эмбриотоксического, тератогенного, мутагенного действия препарата.

Меклофеноксат (церутил) также переносится хорошо, лишь изредка вызывая нарушения сна (поэтому не рекомендуется принимать препарат позднее 16 часов), беспокойство, незначительные боли в области желудка, изжогу, повышение аппетита. В единичных случаях возможны аллергические кожные реакции. Особенностью меклофеноксата является способность обострять психотическую симптоматику (бред, галлюцинации, при которых препарат противопоказан), а также

способствовать возникновению страха и тревоги. Не рекомендуется назначать препарат при выраженном состоянии беспокойства и возбуждения. Что касается беременности, то при наличии строгих показаний меклофеноксат может быть использован.

Пиритинол (пиридитол, энцефабол), являющийся удвоенной с помощью дисульфидного мостика молекулой пиридоксина (витамина В₆, обладающего антигипоксическим действием), лишен витаминной активности. Он проявляет выраженные ноотропные свойства в сочетании с антидепрессивным и седативным действием, являясь малотоксичным препаратом. К побочным явлениям относят тошноту, головную боль, бессонницу, раздражительность, у детей — психомоторное возбуждение, нарушение сна. В подобных случаях дозу препарата уменьшают, не назначают его в вечерние часы. Кроме того, в отдельных случаях возможны снижение аппетита, изменение вкуса, холестаза, повышение уровня трансаминаз, головокружение, утомляемость, лейкопения, боли в суставах, плоский лишай, кожные аллергические реакции, выпадение волос.

Противопоказан пиридитол при выраженном психомоторном возбуждении, судорожных состояниях, включая эпилепсию, выраженных нарушениях функции печени, почек. К противопоказаниям относятся также изменения состава крови (лейкопения), аутоиммунные заболевания, непереносимость фруктозы (для пероральной суспензии).

Препараты гинкго билоба

Стандартизированные экстракты реликтового голоушного растения гинкго билоба (биллобил, мемоплант, танакан и др.) содержат композицию флавоноидов, в частности, аментофлавона и гинкгетина, флавоновых гликозидов, дитерпеновых лактонов и алкалоидов. Наряду с этими компонентами в составе экстракта гинкго (биллобила) обнаружены нейроактивные элементы: магний, медь, марганец, селен, выявлена высокая активность супероксиддисмутазы.

Эти препараты обладают широким спектром фармакологических эффектов: оказывают антиоксидантное действие, усиливают энергетический обмен в головном мозге, повышают чувствительность м-холинорецепторов к ацетилхолину, ослабляют активацию NMDA-рецепторов, уменьшают отек головного мозга, улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию. Обычно экстракты гинкго, разрешенные к безрецептурному отпуску, обладают хорошей переносимостью – частота побочных эффектов составляет около 1,7 %. Эти единичные случаи проявляются в виде самостоятельно проходящей диспепсии, еще реже в виде головной боли и кожной аллергической сыпи.

Однако мало известен такой побочный эффект препаратов гинкго, как геморрагии. Есть сообщения о случаях внутричерепных кровоизлияний и послеоперационных кровотечений после лапароскопической

холецистэктомии. По-видимому, эти осложнения связаны с эффектом гинкголидов, ингибирующих фактор активации тромбоцитов и уменьшающих их агрегацию. Риск развития кровотечений возрастает у хирургических больных, которым рекомендуется прекратить прием препаратов гинкго минимум за 36 часов до операции. Очевидно, следует избегать сочетания этих препаратов с различными антитромботическими средствами (антиагрегантами, антикоагулянтами, фибринолитиками), поскольку они способны повысить риск геморрагий. Также нецелесообразно применение препаратов гинкго, в том числе в составе различных пищевых добавок, у пациентов с тромбоцитопенией, тромбоцитопатиями.

Противопоказаны препараты гинкго при индивидуальной гиперчувствительности. Не рекомендуется их назначение при беременности и лактации, а также в детском возрасте.

Блокаторы кальциевых каналов

В механизмах нарушения памяти, ишемических повреждений и апоптоза нейронов большую роль играет увеличение внутриклеточной концентрации кальция. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов, преимущественно улучшающие мозговой кровоток и применяемые при церебральной ишемии, обладают и собственным ноотропным эффектом, механизм которого остается не до конца выясненным. Среди многочисленных «антикальциевых» препаратов наибольшую тропность к церебральным сосудам и ноотропный компонент демонстрируют нимодипин и циннаризин. Сравнительно хорошая переносимость блокаторов кальциевых каналов объясняется большой шириной их терапевтического действия.

В отличие от острой церебральной ишемии и субарахноидальных кровоизлияний, когда нимодипин применяют парентерально, при деменции препарат назначают внутрь. Спектр его побочных эффектов довольно широк. По частоте лидируют снижение артериального давления (в связи с системной вазодилатацией) и головокружение. Кроме того, препарат может вызывать диспепсию, головную боль, нарушения внимания и сна, психомоторное возбуждение, ощущение жара и покраснение лица, потливость, реже — тахикардию, тромбоцитопению, ангионевротический отек и кожную сыпь.

Нимодипин противопоказан при беременности и лактации, тяжелых нарушениях функции печени, отеке головного мозга. Большой осторожности требует решение вопроса о назначении препарата пациентам с пониженным артериальным давлением, повышением внутричерепного давления. Нельзя применять нимодипин во время работы лицам, профессия которых связана с необходимостью высокой концентрации внимания (водители и др.).

Необходимо учитывать, что различные гипотензивные препараты усиливают гипотензивный эффект ни-

модипина, а β -адреноблокаторы, кроме того, потенцируют отрицательное инотропное действие и в сочетании с нимодипином способны декомпенсировать работу сердца.

Циннаризин (стугерон) является препаратом, улучшающим мозговое кровообращение и обладающим ноотропными и вестибулопротекторными свойствами, а также антигистаминной активностью. При хорошей переносимости он способен иногда вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту, сонливость, головную боль, экстрапирамидные нарушения, увеличение массы тела, диспепсию, холестатическую желтуху, аллергические реакции (несмотря на антигистаминное действие). У некоторых женщин при длительном лечении циннаризином имеет место полименорея, поэтому в таких случаях целесообразно отменять его в дни менструаций.

Противопоказания, за исключением индивидуальной непереносимости, не установлены. Сонливость, сухость во рту и желудочно-кишечные расстройства не требуют отмены циннаризина, обычно достаточно уменьшить дозу препарата. Поскольку циннаризин преимущественно расширяет сосуды головного мозга и мало влияет на другие сосудистые бассейны, в терапевтических дозах он практически не снижает артериальное давление, но у пациентов с выраженной гипотензией рекомендуется принимать препарат в уменьшенной дозе. По-видимому, следует осторожно подходить к назначению циннаризина больным с паркинсонизмом, поскольку есть риск усиления экстрапирамидных нарушений. При использовании препарата целесообразно избегать вождения автомобиля, поскольку возможна сонливость со снижением внимания.

Церебральные вазодилататоры

Препараты данной группы обладают различными нейро- и психофармакологическими эффектами. Их ноотропное действие во многом является следствием улучшения мозгового кровообращения, хотя возможны и другие пути его реализации. Так, винпоцетин (кавинтон) способен блокировать NMDA-рецепторы, ингибировать кальциевые и натриевые каналы, угнетать фосфодиэстеразу цАМФ, увеличивать нейрофизиологический параметр long-term potentiation (долговременной потенциации), что указывает на повышение пластичности нейрональной передачи.

Винпоцетин (кавинтон), получаемый из малого барвинка, применяется уже около 30 лет. Он почти не вызывает побочных эффектов. В отличие от алкалоида барвинка девинкана, винпоцетин лишен седативного действия. Обычно при его применении сохраняется уровень бодрствования и параметры системной гемодинамики. Иногда отмечается временное снижение артериального давления в связи с вазодилатацией и барорефлекторная тахикардия. Поэтому парентеральное введение препарата противопоказано при тяжелом те-

чении ишемической болезни сердца и нарушении сердечного ритма. Кроме того, кавинтон противопоказан при беременности. Нежелательно его сочетание с гепарином, поскольку возрастает риск кровотечений.

Применение α -адреноблокатора ницерголина может сопровождаться разнообразными побочными эффектами, но их частота невелика. Необходимо отметить, что с увеличением продолжительности курса лечения они встречаются реже. Чаще других встречается эритема, ощущение жара с покраснением кожи лица, утомляемость, нарушения сна, уменьшение аппетита, тошнота, повышение кислотности желудочного сока и боли в животе (купируются антацидами), диарея. Реже отмечается ортостатическая гипотензия (в связи с риском которой после парентерального введения ницерголина пациент должен некоторое время лежать). Возможно усиление эффектов гипотензивных препаратов, антикоагулянтов, антиагрегантов и алкоголя.

Противопоказаниями к применению ницерголина являются кровотечения, недавно перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипотензия, выраженная брадикардия, беременность и кормление грудью. Нельзя сочетать данный препарат с другими α -адреноблокаторами, а также с β -адреноблокаторами во избежание усиления неблагоприятных эффектов со стороны системы кровообращения.

Инстенон, являющийся комбинацией трех компонентов — гексобендина, этамивана и этофиллина, в последнее время привлекает внимание не только как корректор мозгового кровообращения, но и как препарат с собственно ноотропными свойствами. Среди побочных эффектов можно отметить выраженное снижение артериального давления, тахикардию, головные боли вследствие повышения внутричерепного давления, неприятные ощущения в области сердца, гиперемии лица. Поэтому внутривенное введение должно быть только капельным и очень медленным (в течение 3 часов), а появление указанных симптомов требует прекращения инфузии. При внутримышечных инъекциях и при использовании таблеток побочные эффекты проявляются реже. Необходимо учитывать способ-

ность инстенона усиливать антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, что чревато геморрагическими осложнениями.

Препарат противопоказан при эпилепсии, повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг. При беременности и лактации допустимо использовать его только по строгим показаниям.

Таким образом, ноотропные ЛС являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных препаратов благодаря их фармакологическим свойствам, а также безрецептурной форме отпуска для многих их представителей. При этом механизм действия ноотропных препаратов остается на сегодняшний день не до конца изученным. А это создает как перспективы для дальнейшего изучения представителей этой группы ЛС, так и предпосылки для появления в ближайшем будущем новых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Аведисова, Р. В. Ахапкин, В. И. Ахапкина, Н. И. Вериги, *Рос. психiatr. ж.*, № 1, 46 – 53 (2001).
2. Э. Б. Арушанян, *Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга (ноотропные средства)*, Стигма, Санкт-Петербург (2004).
3. С. Г. Бурчинский, *Международ. неврол. ж.*, **73**(3), 77 – 82 (2015).
4. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 4, 3–9 (1998).
5. В. П. Фисенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78**(10), 73–82 (2015).
6. С. Ю. Штрыголь, Т. В. Кортунова, Д. В. Штрыголь, *Провизор*, Вып. 11 (2003).
7. I. N. Krylova, A. S. Dukhanin, A. B. P'in, et al., *Bul. Experim. Biol. Med.*, **114**, 483 (1992).
8. T. K. Metzinger, *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, **80**(1), 36 – 43 (2012).
9. T. A. Voronina, *Zh. Nevrol. Psychiatr. Im. S. S. Korsakova*, **112**(12), 86 – 90 (2012).
10. V. V. Yasnetsov, V. A. Pravdivtsev, I. N. Krylova, et al., *Bul. Experim. Biol. Med.*, **125**(3), 268 – 269 (1998).
11. Q. Yuan, C. W. Wang, J. Shi, Z. X. Lin, *J. Ethnopharmacol.*, **195**(5), 1 – 9 (2017).

Поступила 02.05.18

NOOTROPIC DRUGS

I. N. Krylova

I. M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenovskiy University), Bolshaya Pirogovskaya str., 2, bild. 4, Moscow, 119991, Russia

The classification, mechanism of action, features of pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs with nootropic activity are presented. The indications for use, side effects, safety issues of nootropic drugs – drugs that are widely used in clinical practice are given.

Key words: Key words: nootropic drugs; nootropil; piracetam, mechanisms of action, pharmacokinetics, clinical use.