

Пірацетам у 2018 році: нові молекулярні механізми дії та концепція нейрометаболічної терапії

Пірацетам був винайдений 50 років тому румунським хіміком і психологом Корнелієм Джурге. Учений також уперше запропонував використовувати термін «ноотропи» для визначення препаратів, що покращують функціональну пластичність нервової системи. На сьогодні пірацетам є найбільш вивченим ноотропним засобом: база даних Pubmed містить понад 1 тис. досліджень цього препарату, зокрема більш ніж 200 клінічних випробувань. У пропонованому огляді представлені найцікавіші дослідження пірацетаму за останній рік.

Пірацетам проти переїдання

Психогенне переїдання (англ. binge eating disorder) — це розлад харчової поведінки, що характеризується частими та повторюваними епізодами компульсивного неконтрольованого переїдання з асоційованими психологічними та соціальними проблемами, але без подальших епізодів блювання. Розповсюдженість психогенного переїдання серед дорослого населення становить 1-3% (більша серед жінок). До 70% таких пацієнтів мають ожиріння, 30-40% активно намагаються схуднути. Вважають, що компульсивне переїдання є проявом більш глибоких психологічних проблем, передусім тривоги і депресії.

Єдиним препаратом для специфічного лікування цього розладу є ліздексамфетамін. Поза показаннями також застосовують деякі антидепресанти, антиконвульсанти і препарати проти ожиріння, проте їх довгострокова ефективність невідома. До того ж усі ці лікарські засоби часто зумовлюють побічні ефекти.

У. Hussain і співавт. вивчали фармакологічний вплив пірацетаму при психогенному переїданні. Було встановлено, що цей розлад асоціюється з тривогою і когнітивним дефіцитом, підвищеними рівнями кортикостероїдів та глутамату в прилеглому ядрі, гіпоталамусі та префронтальній корі (прояви ексайтотоксичності); розбалансованими рівнями дофаміну, характерними для порушень мотиваційної поведінки; підвищенням рівня лептину, зниженням рівнів греліну й ацетилхоліну тощо. Пірацетам відновлював рівні нейротрансмітерів у центральній нервовій системі, нормалізував харчову поведінку та зменшував масу тіла. Крім того, пірацетам демонстрував протитривожну активність і покращував когнітивну функцію. Отримані результати свідчать про перспективи застосування пірацетаму в лікуванні психогенного переїдання [1].

Пірацетам запобігає погіршенню пам'яті, зумовленому вживанням алкоголю

Надмірне вживання алкоголю може значно погіршувати когнітивну функцію, зокрема призводити до стійкого

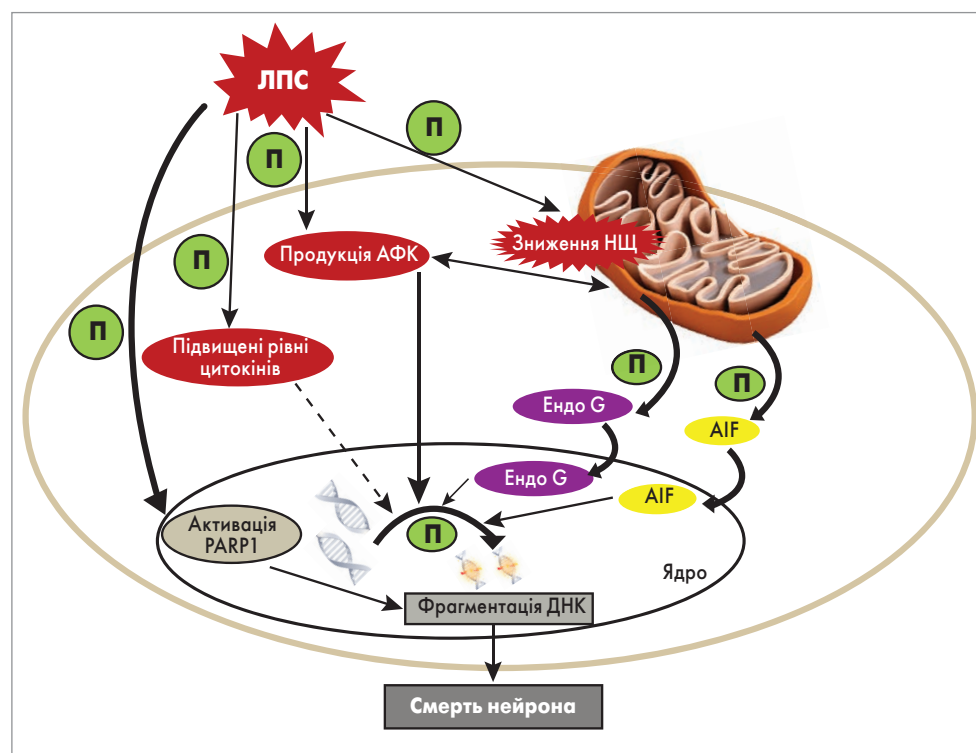


Рис. Концепція участі пірацетаму як метаболічного посилювача в механізмах попередження смерті нейронів

Примітки: П – пірацетам, НЩ – нейрональна щільність, Ендо G – ендонуклеаза G, АІФ – фактор індукції апоптозу.

порушення пам'яті й здатності до навчання. У попередніх дослідженнях спостерігали терапевтичний ефект пірацетаму при алкоголь-індукованих порушеннях пам'яті, проте механізми такої дії залишалися невідомими.

У новому дослідженні У. Yang і співавт. встановили, що алкоголь зумовлює когнітивний дефіцит унаслідок зміни пластичності синапсів у головному мозку. Пірацетам може запобігати цьому за рахунок декількох механізмів. Так, призначення цього препарату значно підвищує довгострокове потенціювання і захищає нейрони гіпокампу від нейротоксичності, а також зменшує апоптоз нейронів завдяки інгібуванню каспази-3. Зменшення алкоголь-індукованої експресії білків LC3-II та бекліну-1, підвищення фосфорилювання mTOR та зниження фосфорилювання Akt під дією пірацетаму свідчать про його здатність регулювати процеси

аутофагії та сигнальний шлях mTOR/Akt. На думку авторів, пірацетам шляхом регуляції апоптозу й аутофагії нейронів може попереджувати порушення пам'яті й інших когнітивних функцій, спричинене надмірним вживанням алкоголю [2].

Пірацетам зменшує нейрозапалення та когнітивні порушення, зумовлені ліпополісахаридами

Ліпополісахариди (ЛПС), також відомі як ліпоглікани, або ендотоксини, — це великі молекули, утворені з ліпідів та полісахаридів, з'єднаних О-антигеном. ЛПС розташовані на зовнішній мембрані грамнегативних бактерій. Потрапляючи в організм людини, ЛПС ініціюють секрецію прозапальних цитокінів, оксиду азоту й ейкозаноїдів, індукують пірогенну реакцію й активують різноманітні фактори транскрипції, що може призводити до аутоімунних, системних і локальних запальних реакцій, зокрема

до нейрозапалення. Також нещодавно був виявлений зв'язок між ендотоксемією, спричиненою ЛПС, та ожирінням.

У дослідженні А. Tripathi і співавт. вивчали здатність пірацетаму попереджувати негативні ефекти ЛПС. Препарат призначали за 30 хв до введення ЛПС, результати оцінювали на 9-й день. Було встановлено, що пірацетам нівелював зміни в центральній нервовій системі, індуковані ЛПС, зокрема підтримував потенціал мембран мітохондрій, зберігав активність ферментів мітохондріального комплексу (I, II, IV та V), зменшував перекисне окислення ліпідів та утворення супероксид-аніону в гіпокампі (антиоксидантний ефект), а також запобігав ЛПС-індукованому підвищенню рівнів інтерлейкіну-6 (протизапальний ефект). Крім того, пірацетам зменшував рівень β-амілоїду в гіпокампі та підвищував його рівень у крові, що свідчить про ефлюкс β-амілоїду з центральної нервової системи в периферичний кровоток. Ці властивості пірацетаму доповнювались анксиолітичною дією і покращенням просторової пам'яті.

Отже, результати проведеного дослідження вказують на здатність пірацетаму попереджувати негативний вплив ЛПС на мозок і слугують підґрунтям для подальшого вивчення застосування цього препарату при нейрозапальних і нейродегенеративних захворюваннях, зокрема при хворобі Альцгеймера (ХА) [3].

Пірацетам покращує контроль глікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХА

Порушення функцій нервової системи різного ступеня тяжкості відзначаються в 60-70% пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Метою дослідження А. S. Ahmed і співавт. було вивчити двосторонній патогенетичних взаємозв'язок між ЦД 2 типу та ХА, а також оцінити ефекти антиальцгеймерівських препаратів пірацетаму та мемантину.

У дослідженні взяли участь 120 пацієнтів, яких розділили на 6 рівних груп: I — здорові добровольці (контроль); II — пацієнти із ЦД 2 типу; III — пацієнти з ХА; IV — пацієнти із ЦД 2 типу та ХА, які отримували симптоматичне лікування; V — пацієнти із ЦД 2 типу та ХА, ліковані мемантином; VI — пацієнти із ЦД 2 типу та ХА, які приймали пірацетам.

Рівні β-амілоїду 40 та 42 були значно підвищені у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХА, які отримували симптоматичне лікування (IV група), порівняно з відповідними показниками в учасників II групи (у 50,5 і 7,5 раза відповідно)

ЩО БУЛО ВІДОМО ПРО ПІРАЦЕТАМ РАНІШЕ?

- Завдяки широкому спектру доведених корисних ефектів пірацетам є одним з найпопулярніших ноотропних засобів. У різних країнах пірацетам доступний у вигляді лікарських препаратів або дієтичних добавок. Відомим європейським брендом пірацетаму є Луцетам®.
- Найбільш вивченим ефектом пірацетаму є покращення когнітивної функції, зокрема пам'яті, концентрації і психомоторної швидкості [9, 10]. Завдяки покращенню кровообігу в головному мозку і посиленню продукції нейроактивних речовин пірацетам підвищує синаптичну пластичність, тобто утворення та збереження нових зв'язків між нейронами, що є ключовою передумовою для процесів навчання і запам'ятовування. Є повідомлення, що пірацетам підвищує загальний рівень енергії, посилює здатність до фокусування, покращує плавність мови та креативність [12]. У здорових осіб і в пацієнтів із дислексією пірацетам значно полегшує вербальне навчання [12]. Покращення пам'яті під дією пірацетаму відзначалося в осіб будь-якого віку, зокрема в дітей, які отримували загальну анестезію [13], у здорових молодих людей [14] та в літніх пацієнтів [15].
- Пірацетам має здатність полегшувати симптоми депресії, зокрема порушення координації, стрес і тривогу [16, 17].
- Завдяки потужним нейропротекторним властивостям пірацетам захищає мозок від вікових когнітивних порушень [18] і з успіхом застосовується у пацієнтів, які перенесли інсульт [19].

- Антиконвульсанта дія пірацетаму робить його цінним допоміжним препаратом у лікуванні епілепсії й інших судомних розладів [20].
- У пацієнтів з органічними психіатричними розладами внаслідок хронічного алкоголізму пірацетам значно зменшує когнітивний дефіцит [21].
- Вважається, що основними механізмами дії пірацетаму є покращення мозкового кровообігу, регуляція продукції й активності різноманітних нейротрансмітерів, модуляція глутаматних рецепторів, покращення проникності нейронів для нутрієнтів, відновлення запасів холіну в головному мозку, посилення кліренсу нейротоксинів [22-27].
- На підставі наукових досліджень оптимальною добовою дозою пірацетаму для покращення когнітивної функції у дорослих є доза 4800 мг, яку можна розділити на 2 або 3 прийоми [28]. Проте менші дози препарату також можуть позитивно впливати на когнітивну функцію; це було продемонстровано, наприклад, у дослідженні [29] після 14 днів лікування пірацетамом у добовій дозі 1200 мг, розділеній на 3 прийоми.
- Пірацетам вважається одним з найбезпечніших ноотропів. Лікування препаратом може здійснюватися протягом кількох тижнів, місяців і навіть років. Тривалість терапії залежить від стану пацієнта і відповіді на лікування [30].

і III групи (у 25,4 і 2,8 раза відповідно). Порівняно з контрольною в усіх інших групах спостерігалася пряма кореляція між рівнем інсуліну та концентраціями β-амілоїду 40/42, C-реактивного протеїну, креатинкінази й D-димеру. Діабетичні маркери, зокрема HbA1c та інсулінорезистентність, значно зменшувалися в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХА, які отримували антиальцгеймерівські препарати (особливо пірацетам), порівняно з IV групою.

Як зазначають автори, проведене дослідження підтвердило двосторонній патогенетичний зв'язок між діабетом та ХА. У хворих на ЦД 2 типу та ХА застосування пірацетама може бути новою стратегією одночасної нейтралізації β-амілоїду та покращення глікемічного контролю [4].

Вплив пірацетама на мітохондріальну функцію та активність MAO

Моноаміноксидаза (MAO) — це фермент, що локалізується переважно в мітохондріях і відіграє ключову роль в організмі завдяки регулюванню швидкості біосинтезу й розпаду біогенних амінів. Порушення мітохондріального метаболізму разом з окислювальним стресом відіграють важливу роль у патогенезі ХА й інших нейродегенеративних захворювань. N. Singh і співавт. припустили, що деякі ефекти когнітивних (галантамін, донепезил, ривастигмін, мемантин) і ноотропних препаратів (латрепідин, пірацетам), що застосовуються при ХА, можуть бути пов'язані з їхнім впливом на MAO і функцію мітохондрій [5].

Було встановлено, що, за виключенням галантаміну, всі досліджувані засоби є селективними інгібіторами MAO-A, при цьому найбезпечнішими щодо впливу на мітохондріальну функцію виявилися пірацетам і ривастигмін.

Інгібування MAO-A під дією пірацетама забезпечує мітохондріальну нейрорепартацію, що принаймні частково може пояснювати корисні ефекти препарату при різних нейродегенеративних захворюваннях. Крім того, завдяки селективному пригнічувальному впливу на MAO-A пірацетам може здійснювати антидепресивний і нормотимічний ефекти.

Неселективні інгібітори MAO й інгібітори MAO-A, такі як гідразин, ніаламід і моклобемід, що застосовуються в лікуванні депресії, мають обмежене клінічне застосування через серйозні побічні ефекти й високий потенціал лікарської взаємодії. Натомість пірацетам, який характеризується дуже сприятливим профілем безпеки, як селективний інгібітор MAO-A може широко використовуватися за аналогічними показаннями, серед іншого в лікуванні депресії, тривоги, посттравматичного стресового розладу, булімії та ін.

Пірацетам як метаболічний підсилювач

Сучасні методи молекулярних досліджень дозволили встановити нові каспазонезалежні механізми дії пірацетама, в результаті чого сформувалася концепція терапевтичного застосування цього препарату як метаболічного підсилювача (metabolic enhancer).

D. K. Verma і співавт. продемонстрували, що ЛПС проявляють значну цитотоксичність, порушують активність мітохондрій і зумовлюють підвищену продукцію активних форм кисню у нейронах (рис.). Крім того, ЛПС призводять до значної транслокації AIF (фактора ініціації апоптозу) й ендонуклеази G, гіперекспресії прозапальних цитокінів, а також підвищення активності полі[АДФ-рибоза]полімерази 1 (PARP1) з подальшою фрагментацією дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Пірацетам, діючи на різних рівнях (рис.), значно послаблював або повністю нівелював усі

ці негативні ефекти і підтримував нормальну функцію мітохондрій. Цікаво, що нейрони в умовах ЛПС-індукованого стресу більш активно захоплювали пірацетам [6].

В іншому дослідженні D. K. Verma і співавт. було встановлено, що підсилення метаболічної активності мітохондрій під дією пірацетама запобігає надмірній активації астроцитів [7]. Астроцити (астроглія) — це клітини головного і спинного мозку, які виконують багато функцій, як-от біохімічна підтримка ендотеліальних клітин гематоенцефалічного бар'єру, постачання нутрієнтів у нервову тканину, збереження позаклітинного іонного балансу, відновлення нейронів після травматичних ушкоджень, регуляція тонусу судин, модуляція синаптичної передачі та ін. Гіперактивація

астроцитів сьогодні вважається важливою терапевтичною мішенню при нейродегенеративних захворюваннях, ішемічному інсульті й хронічному болю, тому виявлений вплив пірацетама на астроцити є підставою для подальшого вивчення використання препарату при цих патологічних станах. Так, уже отримані доклінічні дані, що призначення пірацетама при ішемічному інсульті значно збільшує його біодоступність у головному мозку та спинномозковій рідині (у 2,4 та 3,1 раза відповідно), при цьому на 36% зменшується об'єм мозкового інфаркту [8].

Література

- Hussain Y., Krishnamurthy S. Piracetam attenuates binge eating disorder related symptoms. *Pharmacol Biochem Behav.* 2018 Jun; 169:35–47. doi: 10.1016/j.pbb.2018.04.003. Epub 2018 Apr 12.

- Yang Y. et al. Piracetam inhibits ethanol (EtOH)-induced memory deficit by mediating multiple pathways. *Brain Res.* 2017 Dec 1; 1676: 83–90.
- Tripathi A. et al. Piracetam Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Cell Mol Neurobiol.* 2017 Nov; 37 (8): 1373–1386.
- Ahmed A.S. et al. Ameliorating effect of anti-Alzheimer's drugs on the bidirectional association between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017; 242 (13): 1335–1344.
- Singh N. et al. In Vitro Effects of Cognitives and Nootropics on Mitochondrial Respiration and Monoamine Oxidase Activity. *Mol Neurobiol.* 2017 Oct; 54 (8): 5894–5904.
- Verma D. K. et al. Metabolic Enhancer Piracetam Attenuates the Translocation of Mitochondrion-Specific Proteins of Caspase-Independent Pathway, Poly [ADP-Ribose] Polymerase 1 Up-regulation and Oxidative DNA Fragmentation. *Neurotox Res.* 2018 Aug; 34 (2): 198–219.

Повний список літератури, що містить 30 джерел, знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**



Луцетам® ПІРАЦЕТАМ

**ПОКРАЩУЄ КОГНІТИВНІ
ФУНКЦІЇ**

✓ навчання ✓ пам'ять ✓ увага



**у здорових та хворих
з когнітивними
порушеннями**

Луцетам® є ноотропним засобом, що діє на мозок, покращуючи когнітивні функції, такі як здатність до навчання, пам'ять, увага, а також розумову працездатність у здорових осіб та хворих з когнітивними порушеннями.*

Показання. Симптоматичне лікування патологічних станів, що супроводжуються погіршенням пам'яті, когнітивними розладами, за винятком діагностованої деменції (слабоумства). Лікування кортикальної міоклонії у складі моно- або комплексної терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до пірацетама або похідних піролідону, а також до інших компонентів препарату. Гостре порушення мозкового кровообігу (геморагічний інсульт). Термінальна стадія ниркової недостатності. Хорея Хантінгтона.

Спосіб застосування та дози. При підгострих захворюваннях рекомендована початкова доза препарату — 3–12 г на добу парентерально на протязі 10–14 діб. Після цього переходять на підтримуючу дозу 2,4 г на добу перорально. Зазвичай дозу розподіляють на 2–3 введення. При хронічних станах початкова добова доза становить 4,8 г протягом першого тижня лікування. Підтримуюча доза становить 2,4 г на добу. У подальшому можливе поступове зниження дози до 1,2 г на добу. Зазвичай дозу розподіляють на 2–3 введення. Лікування продовжується не менше 3 тижнів. Оптиміальна тривалість курсу 12 тижнів.*

*Інструкція до медичного застосування.

1 КРОК ТЕРАПІЇ

по 1 ампулі 3 г (15 мл)
в/в крапельно
10–14 днів



2 КРОК ТЕРАПІЇ

2 таблетки (2,4 г)
на добу 2 місяці



Представництво «ЕГІС Фармасьютикалс ПЛС» в Україні: 04119, м.Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

