

# Ноотропная терапия при наличии сопутствующей патологии: выбор оптимального препарата

**Обращение пациента с несколькими сопутствующими заболеваниями усложняет задачу врачу любой специальности, сужая спектр терапевтических возможностей. Связано это как с влиянием препаратов на течение коморбидных состояний, так и с потенциальными лекарственными взаимодействиями. Существует ли данная проблема при ноотропной терапии? Если да, то каковы пути ее решения?**

## Ноотропная терапия при соматической патологии

Цель назначения ноотропных препаратов — восстановление когнитивных, сенсомоторных и вегетативных функций, которые могли быть утрачены не только первично, вследствие цереброваскулярных заболеваний, но и вторично — при другой соматической патологии, в патогенезе которой важную роль играет сосудистый компонент. Так, по данным исследовательской компании Medical Data Management, наиболее частым показанием для назначения ноотропов являются заболевания центральной нервной системы (цереброваскулярные, черепно-мозговая травма), однако на них приходится не больше трети назначений. В большинстве случаев ноотропы применяют у лиц с соматической патологией, которая является непосредственной причиной мозговых сосудистых расстройств. Речь идет об ишемической болезни сердца (ИБС) во всех ее проявлениях (стенокардия, инфаркт миокарда), сердечной недостаточности, нарушениях сердечного ритма, артериальной гипертензии (АГ), вегетативных расстройствах, сахарном диабете (СД) и др.

Кроме того, у лиц, которые нуждаются в назначении ноотропов в связи с патологией центральной нервной системы, перечисленные выше соматические заболевания часто составляют неблагоприятный коморбидный фон, что тоже должно учитываться при выборе терапии.

Поэтому с практической точки зрения очень важен ответ на вопрос: как наличие соматической патологии влияет на выбор ноотропа?

Прежде всего, следует принимать во внимание тот факт, что пациенты с соматической патологией получают, как правило, сразу несколько препаратов для лечения основного заболевания или заболеваний. Поэтому обязательно будет возникать вопрос лекарственного взаимодействия. Особое внимание должно быть уделено сочетанию лекарственных средств с печеночным метаболизмом, которые могут конкурировать за одни и те же ферментные системы, например систему цитохромов. Из ноотропных препаратов в печени метаболизируются  $\gamma$ -аминомасляная кислота, ницерголин, винпоцетин, циннаризин, винкамин и др. Из них ингибировать энзимы цитохрома P450 и вызывать серьезные нежелательные явления при приеме с другими препаратами с подобным механизмом метаболизма могут винкамин и ницерголин. Отсутствие печеночной биотрансформации и активных метаболитов минимизирует риск лекарственного взаимодействия, повышает безопасность и прогнозируемость терапии.

Также необходимо учитывать потенциальное влияние ноотропных препаратов на течение основного заболевания, причем не только негативное, но и позитивное, опосредованное воздействием на сосудистый компонент. Многие ноотропные препараты влияют на системную гемодинамику (винпоцетин, гинкго билоба, цитиколин, ницерголин, пирацетам+циннаризин). Так, например, пирацетам может усугублять коронарную

недостаточность у некоторых пациентов, что особенно опасно у пожилых больных. При применении винпоцетина отмечены случаи тахикардии, экстрасистолии, депрессии сегмента ST и удлинение интервала QT, незначительные колебания артериального давления (АД) — преимущественно в сторону снижения. Мексикан и ницерголин также могут снижать АД и потенцировать действие антигипертензивных средств. Кроме этого, ницерголин может повышать потребность миокарда в кислороде, что может способствовать обострению стенокардии или аритмии, особенно при соответствующем анамнезе. Для фенотропила характерно повышение АД и тахикардия. Достаточно выраженная лабильность АД может возникать на фоне приема гамма-аминомасляной кислоты, особенно в начале терапии. Применение препаратов на основе винкамина противопоказано при гипокалиемии и увеличении интервала QT, так как данные состояния являются predisposing факторами для развития желудочковых аритмий. С осторожностью его назначают при перенесенном инфаркте миокарда, сердечных заболеваниях или сердечной недостаточности; в подобных случаях рекомендуется тщательный ЭКГ- и клинический контроль пациента. Не следует недооценивать и влияние препаратов на обмен веществ, особенно у больных СД. Наблюдаемое иногда на фоне длительного приема пирацетама увеличение массы тела очень нежелательно для таких больных.

В связи с влиянием препаратов на течение основного заболевания возможна ситуация, когда курс ноотропов может потребовать коррекции дозы базисных препаратов, причем как в его начале, так и в конце. Но поскольку препараты для лечения основного заболевания обычно назначают врачи смежных специальностей (кардиолог, эндокринолог, терапевт и т.д.), актуализируется вопрос взаимодействия врачей, а оно нередко бывает затруднено. Невролог часто уже поставлен перед фактом приема тех или иных медикаментов и должен с учетом этого подбирать ноотроп.

Поэтому идеальный ноотроп для пациента с соматической патологией отвечает таким критериям:

- обладает доказанной эффективностью в коррекции когнитивных нарушений;
- не имеет ограничений по применению у пациентов с АГ, ИБС, СД и т.д.;
- не оказывает системных гемодинамических эффектов;
- не нарушает принятые алгоритмы лечения основного заболевания;
- не метаболизируется в печени и характеризуется минимальным риском лекарственных взаимодействий.

Этим требованиям отвечает препарат Прамистар (прамирацетам).

Прамирацетам является представителем группы классических ноотропов — рацетамов. Он обладает структурным

сродством к пирацетаму, но в то же время имеет фармакодинамические особенности и, прежде всего, очень высокую селективность воздействия на ЦНС. Как известно, именно селективность действия нейро- и психотропных средств на ЦНС является отличительной особенностью препаратов новых поколений, позволяющей при сохранении высокого уровня эффективности обеспечивать благоприятные параметры безопасности.

Основные мишени действия прамирацетама — кора головного мозга, как основной центр когнитивных функций, и гиппокамп, отвечающий за краткосрочную память, ее переход в долговременную, пространственную ориентацию и эмоциональную память.

Действие прамирацетама базируется на трех основных механизмах (рис. 1):

- активация системы захвата холина с нормализующим влиянием на холинергический путь нейротрансмиссии;
- ингибирование нейротрипептидаз головного мозга с накоплением полезных для когнитивных функций пептидов;
- потенцирование действия эндогенного амфетамина, проявляющееся антидепрессивным эффектом.

Ацетилхолин — главный медиатор нервной системы, оказывающий нейтрофический и нейротропный эффект. Нейротрофическое действие ацетилхолина опосредовано влиянием на синтез оксида азота (NO), который является вазодилатором и регулирует микроциркуляцию, в том числе в центральной нервной системе. Кроме того, NO участвует в процессах формирования краткосрочной и долговременной памяти. Старение, цереброваскулярные и соматические заболевания приводят к дефициту ацетилхолина в ЦНС и снижению чувствительности рецепторного аппарата к этому медиатору. Прамирацетам корректирует эти нарушения, причем речь идет о восстановлении, а не о стимуляции или торможении холинергической медиации. Препарат стимулирует систему обратного захвата холина, восстанавливая синтез ацетилхолина и его пресинаптические запасы. Тем самым он улучшает микроциркуляцию в головном мозге, память и когнитивные функции.

Важным является тот факт, что прамирацетам в отличие от пирацетама и ряда других препаратов не повышает возбудимость мозговых структур. Беспокойство, раздражительность, нарушения сна, которые могут наблюдаться на фоне терапии пирацетамом, фенотропилом, пикамилоном и некоторыми другими ноотропами, существенно снижают качество жизни больных. У Прамистара также отсутствует негативное влияние на порог судорожной активности головного мозга.

Еще один механизм влияния прамирацетама на память реализуется путем угнетения нейротрипептидаз и накопления пептидов, в частности вазопрессина, ответственного за формирование долговременной памяти и способности к обучению.

Прамирар не влияет на системное АД, частоту сердечных сокращений, показатели электроэнцефалограммы, электрокардиограммы, результаты лабораторных тестов. Частота побочных эффектов на фоне приема прамирацетама в дозах 150 и 300 мг была сопоставима



Рис. 1. Механизмы действия прамирацетама



Рис. 2. Антидепрессивное действие прамирацетама по данным исследований



Рис. 3. Антитревожное действие прамирацетама по данным исследований

<sup>1</sup> Anti-depressant activity of pramiracetam based on variations in HDRS score (modified from Martucci, 1991)

<sup>2</sup> Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова, В.Н. Мищенко «Когнитивные и аффективные нарушения у постинсультных больных и возможности их коррекции». МНЖ, № 2 (12), 2007

с плацебо (R. Dejong, 1987). Препарат не метаболизируется в печени и поэтому характеризуется низким риском лекарственных взаимодействий. Его можно спокойно применять в сочетании с гипотензивными, гипогликемическими, антиаритмическими и другими препаратами. Все это делает Прамистар оптимальным выбором для применения у пациентов с соматической патологией (АГ, ИБС и др.).

#### Ноотропная терапия и депрессия

Очень часто у пациентов и с неврологической, и с другой соматической патологией наблюдается депрессия как явная, так и маскированная. Когнитивные нарушения и депрессия не только часто сочетаются, но и усугубляют течение друг друга.

Так, частота депрессии после мозгового инсульта может достигать 50-70%. Она может развиваться как в ранние, так и в поздние сроки после мозговой катастрофы. Суицидальный риск в постинсультном периоде вдвое выше, чем в целом в популяции.

Депрессия отмечается у 80-90% пациентов с деменцией независимо от ее формы — нейродегенеративной (болезнь Альцгеймера), сосудистой или смешанной — и является неотделимой частью ее клинической картины. Депрессия утяжеляет течение дементирующих процессов, усиливает социальную дезадаптацию и повышает риск суицида.

Депрессия диагностируется у 40-60% больных с дисциркуляторной энцефалопатией и в 20-40% случаев при сердечно-сосудистых заболеваниях. Она выявляется у 30% больных после перенесенного инфаркта миокарда, у 64% пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, и почти у половины из них длится не менее года. Уровень смертности среди больных, имеющих депрессию и инфаркт миокарда в анамнезе, в 3 раза выше, чем у пациентов с инфарктом, которые не имеют симптомов депрессии.

Значительную проблему составляют скрытые (маскированные) депрессии, которые часто наблюдаются у пациентов с соматической патологией. Сложность постановки диагноза в таких случаях требует от врачей терапевтической практики настороженности и хорошей ориентации в симптоматике психосоматических расстройств.

Обычно для лечения депрессии используют антидепрессанты. Но недавнее исследование с высоким уровнем доказательности поставило под сомнение целесообразность их использования по крайней мере у пациентов после инсульта. Это обсервационное исследование Н.-Т. Huang и соавт. (2015), включившее 16770 пациентов, показало, что практически все традиционные антидепрессанты (классические трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы моноаминоксидазы и др.) увеличивают риск повторного инсульта. К сожалению, механизмы этого эффекта пока остаются неясными.

Также следует учитывать тот факт, что назначение многих антидепрессантов у пожилых пациентов может способствовать ухудшению когнитивного функционирования за счет антихолинергического действия. Особенно это касается трициклических антидепрессантов.

В то же время доказано, что некоторые из ноотропов имеют антидепрессивное влияние. Например, антидепрессивное действие прамиретама обеспечивается путем потенцирования эффектов эндогенного амефаминина. Прамистар снижает выраженность симптомов депрессии на 42% по шкале Гамильтона (рис. 2) и тревожности на 53% по шкале Бэка (рис. 3).

Благодаря комплексному механизму действия использование Прамистара позволяет одновременно влиять как на сосудистое звено и когнитивные функции, так и на аффективные нарушения (депессию и тревожность), что помогает избежать полипрагмазии. Также Прамистар должен быть препаратом выбора в тех ситуациях, когда врач соматической медицины подозревает у пациента сопутствующую маскированную депрессию, но больной не хочет обращаться к психиатру или вовсе отрицает наличие депрессии.

**Таким образом, Прамистар — это ноотроп выбора для пациентов с соматической патологией и/или сопутствующей депрессией, поскольку он восстанавливает все виды памяти, улучшает внимание и умственную работоспособность, оказывает мощное антидепрессивное воздействие, не влияет на АД, не метаболизируется в печени и не имеет взаимодействия с другими лекарственными средствами. Препарат доказал свою безопасность даже при длительном приеме (на протяжении года).**

#### ДАЙДЖЕСТ

## НЕВРОЛОГІЯ

### В ЕМА рассмотрят заявку на одобрение препарата илоперидон для лечения шизофрении

28 декабря 2015 г. биофармацевтическая компания Vanda Pharmaceuticals, занимающаяся разработкой и коммерческим выпуском средств для терапии нарушений со стороны центральной нервной системы, сообщила о том, что Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – EMA) приняло к рассмотрению ее заявку на регистрацию таблетированного препарата Фанаптум/Fanaptum (илоперидон) для лечения шизофрении у взрослых.

Заявка на получение регистрационного удостоверения на препарат Фанаптум основана на данных 2 клинических плацебо-контролируемых исследований и результатах 1 долгосрочного рандомизированного клинического испытания. Как было показано, препарат Фанаптум превосходил плацебо в контроле симптомов шизофрении. В настоящее время илоперидон одобрен в США под торговым наименованием Фанапт/Fanapt и применяется для лечения шизофрении у взрослых.

Фанапт (илоперидон) является атипичным антипсихотиком. При назначении препарата в комбинации с другими лекарственными средствами следует принимать во внимание его способность увеличивать интервал QT. Также необходима медленная титрация илоперидона с целью избежать развития ортостатической гипотензии.

По материалам: <http://medpharmconnect.com>

### Эффективен ли витамин D при рассеянном склерозе?

Американские исследователи предполагают, что высокие дозы витамина D безопасны и эффективны при рассеянном склерозе. В частности, витамин D регулирует активность иммунной системы.

Ученые из Университета Джона Хопкинса высказали мнение, что больные рассеянным склерозом могут длительно принимать витамин D в дозе около 10 000 МЕ/сут для более эффективного контроля заболевания. «Мы продемонстрировали, что витамин D в дозе 10 400 МЕ/сут уменьшает количество иммунных клеток, задействованных в развитии рассеянного склероза. Но пока я не призываю к изменению терапевтической тактики, поскольку соответствующих клинических данных недостаточно», — отметил профессор неврологии Питер Калабреззи (Peter Calabresi), ведущий автор исследования. Исполнительный директор Национального общества рассеянного склероза США Брюс Бебо (Bruce Bebo) также рекомендует не делать поспешных выводов из результатов последнего исследования.

При рассеянном склерозе иммунная система больных повреждает миелиновые оболочки собственных нервных клеток в головном и спинном мозге, что сопровождается возникновением мышечной слабости, онемения, нарушений зрения, равновесия и координации движений. Заболевание периодически регрессирует, характеризуется частыми обострениями и ассоциируется со значительными ограничениями в жизни больных. Точные причины его развития на сегодня неизвестны. К возможным факторам риска относят генетическую предрасположенность, воздействие внешних агентов, в частности вирусов герпеса VI типа, Эпштейна-Барр, кори. Ученые допускают, что определенную роль в возникновении рассеянного склероза играет неадекватное употребление витамина D (есть данные о наличии связи между уровнем витамина D в крови и индивидуальным риском заболевания). Прием витамина D сопровождался уменьшением выраженности проявлений рассеянного склероза в экспериментах на мышах, однако убедительных доказательств до сих пор не получено.

Результаты исследования, проведенного под руководством профессора П. Калабреззи, свидетельствуют о том, что для контроля заболевания нужно принимать высокие дозы витамина D (профилактических доз для этого явно недостаточно). Пациентов с рассеянным склерозом (n=40) разделили на две группы. На протяжении 6 мес 1-я группа получала 10 400 МЕ (в 17 раз превышает рекомендуемую дозу для здоровых взрослых) витамина D ежедневно, 2-я группа — 800 МЕ/сут (выше рекомендуемой нормы на 1/3). По завершении 6-месячного курса были выявлены изменения со стороны иммунной системы у пациентов 1-й группы: доля иммунных клеток, вырабатывавших интерлейкин-17, существенно снизилась.

Также исследование продемонстрировало, что прием витамина D в высоких дозах на протяжении полугода относительно безопасен. Тем не менее ученые предупреждают, что такое лечение может быть сопряжено с повышением уровня кальция в крови и развитием мочекаменной болезни, стать причиной снижения аппетита, появления слабости и запоров.

В настоящее время в нескольких странах мира продолжается набор в клинические исследования, в которых будет изучаться эффективность витамина D в дозах от 5 до 10 000 МЕ/сут у больных рассеянным склерозом. Возможно, результаты этих испытаний позволят включить витамин D в схемы терапии заболевания. В настоящее время авторы работы призывают не принимать витамин D в высоких дозах без назначения врача.

Calabresi P.A. et al. *Neurology*. 2016; 86: 1-9.

По материалам: <http://medbe.ru/>

### Активное использование смартфонов вредит здоровью и настроению

Смартфоны, фаблеты, планшеты — новые технологии развиваются быстрее, чем мы это осознаем. Не успевает за прогрессом и наука: ученые лишь начинают всесторонне исследовать потенциальное влияние технологических новинок на физическое и психическое здоровье человека. И пока результаты этих работ неутешительны.

В статье профессора Гарвардского университета Эми Кадди (Amy Cuddy), опубликованной в The New York Times, указывается, что сутулая поза (характерная для пользователей всех гаджетов) ассоциируется с дополнительной нагрузкой на шею и развитием различных неблагоприятных последствий. Для человека среднего веса наклон головы на 30° создает около 18 кг дополнительной нагрузки на шею, а на 60° — уже 27 кг.

В то же время длительное пребывание человека в такой позе влияет не только на его физическое самочувствие, но и на психическое состояние. В недавних работах было показано: заставив человека сутулиться, можно ухудшить его настроение, самооценку и даже память.

«Мы используем мобильные устройства ежедневно по несколько часов, стараясь повысить эффективность своей работы и качество жизни, однако в действительности частое применение этих гаджетов производит противоположный эффект», — заключает Э. Кадди.

По материалам: <http://naked-science.ru/>

### Целевая α-терапия может элиминировать ВИЧ-инфицированные клетки

В настоящее время 50% всех ВИЧ-инфицированных пациентов страдают от легких или умеренных неврологических расстройств. Особой проблемой в лечении поражений центральной нервной системы (ЦНС) является неспособность большинства антиретровирусных препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и создавать эффективные терапевтические концентрации в головном мозге.

Результаты недавнего исследования свидетельствуют, что специфические человеческие антитела, помеченные α-излучающим радионуклидом висмутом-213 (<sup>213</sup>Bi), могут проникать через ГЭБ и избирательно уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки, при этом не оказывая системного влияния.

Эти данные открывают новые возможности для лечения нейрокогнитивных заболеваний, связанных с ВИЧ. Лабораторное исследование было проведено в рамках сотрудничества различных научно-исследовательских организаций, в том числе Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна в г. Нью-Йорке и Joint Research Centre.

Эксперимент продемонстрировал, что новый α-излучающий радиоактивный препарат проникал через человеческий ГЭБ в эксперименте на модели, не повреждая его, и избирательно связывался и уничтожал ВИЧ-инфицированные клетки в ЦНС. Этот подход основан на уникальных физических свойствах α-излучения, в частности на его высокой энергии и короткой длине волны. Специалисты считают, что такая комбинированная антиретровирусная терапия может значительно продлить жизнь ВИЧ-инфицированных пациентов.

<http://www.medicalnewstoday.com/releases/304390.php>