

Можливості застосування пірацетаму в сучасній медичній практиці

Концепція ноотропних засобів виникла 1963 року, коли бельгійські фармакологи С. Giurgea і V. Skondia синтезували і впровадили перший препарат цієї групи — пірацетам. Виходячи з того, що пірацетам є циклічним аналогом основного гальмівного медіатора нервової системи — ГАМК, передбачалося, що він матиме антикінетичну властивість. Однак згодом С. Giurgea в дослідженнях, проведених 1972 року, виявив, що пірацетам покращує когнітивні функції і пам'ять. Подібно до психостимуляторів, препарат підвищував розумову працездатність, але не чинив властивих їм побічних ефектів. Через 2 роки після появи на світовому ринку препарату пірацетам, розробленого бельгійською фірмою UCB, 1972 року С. Giurgea запропонував термін «ноотропи» (грецьк. *noos* — мислення, розум; *toros* — напрям, прагнення) для позначення класу препаратів, які позитивно впливають на вищі інтегративні функції мозку. З відкриття пірацетаму й почалася історія застосування ноотропних препаратів, що стало принципово новим етапом у розвитку психофармакотерапії і зумовило формування ноотропної концепції. Пірацетам — перший і еталонний представник класу ноотропів, до теперішнього часу є найбільш часто застосовуваним препаратом цієї групи.

Механізми дії

Мембранна гіпотеза. Текучість клітинних мембран є необхідною для мембранного транспорту, активності ферментів, секреції, зв'язування з рецепторами тощо. Встановлено, що пірацетам взаємодіє з клітинними мембранами і відновлює їхню текучість. Крім того, пірацетам може попереджувати зміни фосфоліпідного моношару, індуковані алкоголем.

При нейродегенеративних захворюваннях, зокрема хворобі Альцгеймера, на мембранах нейронів накопичуються амілоїдні агрегати. Пірацетам послаблює дестабілізуючі ефекти амілоїду, ймовірно, шляхом взаємодії з «голівками» фосфоліпідів клітинних мембран.

Слід зазначити, що відновлення мембранної текучості не є клітинно- чи органоспецифічним. Це може пояснювати різноманітність фізіологічних ефектів препарату, оскільки відомо, що текучість мембран впливає на багато видів мембранної активності, включаючи мембранний транспорт, хімічну секрецію, зв'язування і стимуляцію рецепторів.

Енергетичний метаболізм. Вплив пірацетаму на утилізацію кисню і обмін глюкози залежить від умов, у яких відбувається цей процес, — аеробних чи анаеробних. В аеробних умовах препарат збільшує поглинання кисню і гліколіз приблизно на 30%. В умовах гіпоксії він підсилює гліколіз, збільшуючи синтез АТФ і кругообіг АТФ-цАМФ у нейронах за рахунок активації пентозофосфатного циклу (окисне розщеплення глюкози в пентозофосфатному шунті) з утворенням НАДФН — найважливішого джерела енергії для мозкового обміну речовин. Функціонування цього шунта пов'язане з утворенням речовин, що нейтралізують вільні радикали і перешкоджають переокисленню ліпідів мембран. Індукція пірацетамом ентозофосфатного,

гексозофосфатного циклів і аденилаткінази також, ймовірно, покращує утилізацію кисню в головному мозку, що підтверджується введенням препарату хворим на гострий ішемічний інсульт, коли в зоні ураження і навколишній функціонально неактивній зоні збільшуються метаболізм глюкози, локальний мозковий кровоток, коефіцієнт екстракції і локальний метаболізм кисню.

Вплив на нейротрансмісію. Нейротрансмітери зв'язуються з відповідними рецепторами на клітинній мембрані, змінюючи потік іонів та інших субстанцій у клітину і з клітини. В умовах порушеної текучості мембран ефекти нейротрансмітерів і передача сигналів також порушуються. Неналежне функціонування холінергічної і глутаматергічної системи може призводити до погіршення пам'яті. Пірацетам регулює нейротрансмісію шляхом впливу на різні нейротрансмітерні системи, зокрема глутамат-, холін-, серотонін- і норадренергічну.

У пацієнтів з когнітивною дисфункцією лікування пірацетамом змінює рівні ацетилхоліну в гіпокампі, підвищує кількість мускаринових холінергічних рецепторів у фронтальній корі головного мозку і N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів у передньому мозку.

Пірацетам стимулює глутаматні рецептори AMPA, які забезпечують швидку синаптичну трансмісію в центральній нервовій системі. Під впливом пірацетаму збільшується кількість зв'язувальних сайтів AMPA, що посилює внутрішньоклітинний рух іонів кальцію.

Нейропротекція і нейропластичність. Взаємодія пірацетаму з мембранними ліпідами попереджує злиття мембран нейронів. Іншим механізмом, завдяки якому препарат чинить нейропротекторну дію, може бути зниження рівня ліпофусцину — «пігменту старіння», який утворюється передусім з деградованих мітохондрій.

Нейропластичність — властивість мозку людини, що полягає в можливості змінюватися під впливом досвіду, а також відновлювати втрачені зв'язки після пошкодження або як відповідь на зовнішні впливи. Встановлено, що пірацетам підтримує нейропластичність, що реалізується у вигляді попередження ішемічних пошкоджень, покращення процесів запам'ятовування і навчання. Пірацетам також може компенсувати нейротоксичну дію алкоголю.

Вплив на судини. Пірацетам зменшує адгезію еритроцитів до ендотелію і таким чином підтримує нормальний кровоток. Також препарат посилює синтез простагліну, що викликає вазодилатацію й інгібує агрегацію тромбоцитів. Під впливом пірацетаму знижуються рівні фібриногену і фактора фон Віллебранда (антикоагулянтний ефект).

У дослідженнях було встановлено, що пірацетам підвищує кровоток у головному мозку і завдяки цьому може використовуватись у лікуванні церебральної ішемії. Комплексний вплив пірацетаму на еритроцити, судинну стінку і коагуляцію реалізується в покращенні мікроциркуляції.

Інші ефекти. Пірацетам виявляє протисудомну активність, а також може посилювати антиконвульсантну дію карбамазепіну й діазепаму.

Клінічні дослідження

Загальна кількість публікацій клінічних досліджень цього препарату перевищує 1000 робіт.

Herrmann і Stephan проаналізували раніше опубліковані дані клінічних досліджень III фази, в яких вивчався пірацетам. У ході проспективного рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження 130 пацієнтів, які принаймні 2 роки страждали психоорганічним синдромом внаслідок деменцій різного типу, протягом 3 міс приймали пірацетам у дозі 4,8 г/добу. Під час дослідження порівнювалася ефективність пірацетаму у двох підгрупах хворих: із сенільною деменцією альцгеймерівського типу (СДАТ) і мультиінфарктною деменцією (МІД). Методи дослідження включали шкалу загального клінічного враження (CGI), шкалу оцінки стану геріатричних пацієнтів Sandoz (SCAG) і шкалу оцінки стану геріатричних пацієнтів BGR. Крім того, використовували короткий синдромальний тест STK і тест Бентона. У дослідженні пірацетам продемонстрував покращення на 50% і вище ($p < 0,001$) за трьома із чотирьох досліджуваних показників, тоді як у групі плацебо ці величини становили 0-6%. До того ж ступінь ефективності препарату не розрізнявся в діагностичних підгрупах (у пацієнтів із СДАТ і МІД).

Інше 6-місячне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження проводилося за участю 81 пацієнта з характерними симптомами СДАТ середнього ступеня вираженості (3-4-та стадія за шкалою Рейсберга). Перша група (43 пацієнти) отримувала пірацетам по 6 г/добу протягом першого місяця і по 3 г/добу протягом наступних 5 місяців. Друга група (38 пацієнтів) отримувала плацебо. Для оцінки ефективності лікування до його початку, а також після 3-го і 6-го місяців лікування застосовували геріатричні оціночні шкали і психометричні тести. Результати дослідження свідчили, що пірацетам порівняно з плацебо значно покращував початкові показники психометричних тестів. Особливо суттєва відмінність пірацетаму від плацебо спостерігалася в поведінкових тестах, що дозволило авторам зробити висновок про здатність пірацетаму поліпшувати самостійкість і взаємодію з довкіллям у таких пацієнтів.

Особливий інтерес представляють великі багатоцентрові дослідження ефективності пірацетаму в літніх пацієнтів з різноманітною психоневрологічною симптоматикою. У цих дослідженнях проводилася кількісна оцінка покращення загального самопочуття після лікування. Слід звернути увагу на те, що застосування пірацетаму разом з покращенням у когнітивній сфері супроводжувалося редукцією супутньої психопатологічної симптоматики — депресивних і інших розладів.

У відкритому багатоцентровому дослідженні 5306 пацієнтів (віком 14-96 років) з ознаками цереброваскулярної недостатності приймали пірацетам 1,2 г/добу протягом 4 тиж. У подальшому 42 пацієнти віком молодше 45 років і 270 пацієнтів, які отримували додаткову терапію, були виключені з аналізу. Після 4 тиж терапії пірацетамом покращення загального стану відзначено у 88% пацієнтів, відсутність змін — у 11,5%, погіршення — у 0,5%.

При цьому число пацієнтів із запамороченням скоротилося з 3265 до 960 (покращення на 70,6%), зі зниженням мотивації — з 3803 до 1185 (68,8%), з вираженою стомлюваністю — з 4255 до 1474 (65,4%), з депресією — з 2238 до 830 (62,9%), зі зниженням концентрації уваги — з 4676 до 1759 (62,4%), зі зниженням адаптації — з 1566 до 623 (60,2%), із дзвоном у вухах — з 2064 до 888 (57%), з погіршенням сприйняття — із 4518 до 2086 (53,8%), з порушенням сну — з 3024 до 1690 (44,1%). Переносимість препарату була оцінена як дуже хороша: лише в 339 (6,6%) пацієнтів спостерігалися незначні побічні ефекти — порушення сну, шлунково-кишкові розлади, збудження, головний біль.

Подібні дані отримані в ході іншого багатоцентрового дослідження, в якому оцінювали ефективність пірацетаму в 11 654 пацієнтів, середній вік яких становив 64 роки. Більш ніж у 70% пацієнтів відзначалося порушення пам'яті. Інші розлади були представлені запамороченням (650 пацієнтів), артеріальною гіпертензією (423), головним болем (320) і депресією (213). Лікування пірацетамом здійснювали протягом 90 днів у різних дозуваннях: у пацієнтів молодше 60 років по 2 капсули 3 р/добу (2,4 г/добу), у пацієнтів старше 60 років — питний розчин по 1 г 3 р/добу (3 г/добу). Пацієнтів обстежували перед початком терапії, на 45-й і 90-й день лікування. Результати дослідження продемонстрували високу ефективність пірацетаму: 70% лікарів і 90% пацієнтів відзначили позитивний ефект препарату і лише 7% пацієнтів скаржилися на побічні ефекти.

Пірацетам успішно застосовувався при лікуванні хронічного алкоголізму (абстинентного стану) і алкогольного делірію. F. Fischer і співавт. з метою вивчення ефективності пірацетаму спостерігали 113 пацієнтів з гострою алкогольною абстиненцією (35% з яких перебували в передделіріозному стані). Після рандомізації (критерії виключення: вік старше 60 років, супутня терапія іншими ноотропними засобами, епілепсія, цироз печінки, діабет і хвороби серця) загальне число досліджуваних становило 97 осіб. Усі пацієнти отримували препарат інфузійно в дозі 12 г/добу протягом 3-5 днів в умовах стаціонару. Оцінювали вихідну вираженість таких симптомів, як тремор, неспокій, гіпергідроз, нудота, тривога і депресія, через 30 хв, 1, 3 і 5 днів після початку терапії препаратом. Результати дослідження показали досить високу ефективність пірацетаму в досліджуваній групі — «дуже висока ефективність» у 57%, «висока» у 30%, «задовільна» в 11% і «незадовільна» — лише у 2% випадків, причому ці результати не залежали від вираженості передделіріозної симптоматики. Значне покращення всіх симптомів відбувалось уже через 30 хв після введення пірацетаму. Надалі відзначався їх подальший регрес: протягом першої доби стабілізувалися частота серцевих скорочень і систолічний артеріальний тиск (при незмінному діастолічному), поліпшувалися орієнтація, раннє відтворення, лічба, увага, пам'ять, мова і логічне мислення. Застосування пірацетаму дозволило в 37% випадків повністю відмовитися від призначення транквілізаторів, скоротити на $\frac{2}{3}$ тривалість госпіталізації хворих (у середньому

на добу). Це дослідження дозволило авторам зробити висновок про доцільність використання пірацетаму при терапії гострої алкогольної абстиненції завдяки швидкому настанню позитивного ефекту, відсутності звикання і можливості зменшення доз бензодіазепінів. У разі неефективності такого лікування автори рекомендують комбінувати його з транквілізаторами або антиконвульсантами.

Підвищення можливостей тимоаналептичної терапії при застосуванні пірацетаму вивчалось у хворих з резистентною депресією. З огляду на вегетосудинний компонент психофармакологічної дії препарату досліджували його вплив на вегетативну симптоматику в 50 пацієнтів з різними формами резистентної депресії. Пірацетам у середній добовій дозі 1,6 г призначали в комбінації з антидепресантами. Отримані дані порівнювали з показниками контрольної групи (30 осіб), що одержувала лише антидепресанти. В основній групі на відміну від контрольної зафіксовано значно більшу редукцію вегетативних симптомів, особливо в пацієнтів з емоційною і руховою загальмованістю.

Позитивні дані отримані при використанні пірацетаму як профілактичного засобу, що запобігає розвитку екстрапірамідних розладів при терапії нейролептиками (протекторна дія). При цьому, не маючи власне протипаркінсонічного ефекту, пірацетам завдяки ГАМК-ергічній дії може відігравати певну роль у лікуванні екстрапірамідних розладів. Так, пірацетам призначали на фоні прийому нейролептиків 28 хворим з підгострим перебігом екстрапірамідного синдрому. Початкову дозу (1,2 г) поступово збільшували до досягнення виразного терапевтичного ефекту. Зазвичай помітне покращення наставало на 5-6-й день терапії при дозі 3,2-4 г, а до 7-10-го дня екстрапірамідний синдром у всіх випадках повністю зникав. При подальшому прийомі пірацетаму повторного виникнення екстрапірамідних порушень не спостерігали. Це дозволяло безперешкодно проводити хворим активну терапію застосовуваними раніше нейролептиками. У випадках виникнення екстрапірамідної симптоматики при малих дозах нейролептиків додаткове призначення пірацетаму дозволяло збільшити дозування активного антипсихотичного засобу у 2-3, а іноді в 4 рази до досягнення терапевтичного ефекту.

Терапевтичне застосування

Основними показаннями до застосування пірацетаму є:

- порушення мозкового кровообігу (інтенсивна терапія ішемічного інсульту і реабілітація після нього, декомпенсація хронічної недостатності мозкового кровообігу, гостра фаза травматичних ушкоджень мозку, коматозні стани);
- порушення пам'яті та інших вищих психічних функцій («фізіологічне» старіння, деменція, затримка психічного розвитку, утруднення навчання);
- мовні порушення (афазія, дизлексія (особливі труднощі навчання писемного мовлення) у дітей);
- запаморочення;
- енцефалопатії (алкогольна та опійна залежності, лікарська інтоксикація, наслідки нейроінфекції, постгіпоксична);
- психози, астенодепресивні стани, апатичні стани при шизофренії, депресивні стани, резистентні до антидепресантів (у складі комплексної терапії), корекція побічних явищ і ускладнень терапії психотропними засобами.

Особливістю пірацетаму є те, що його фармакологічна дія проявляється тільки в умовах тривалого повторного введення препарату в досить високих дозах. Найбільш широке застосування пірацетам отримав при лікуванні розладів похилого віку, зокрема психоорганічного синдрому різного генезу.

Пірацетам може призначатися в комбінації із цитиколіном для посилення дії останнього. Обидва препарати проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр і потрапляють у спинномозкову рідину. Ця комбінація широко застосовується для покращення пам'яті й інших когнітивних функцій, у лікуванні хвороби Паркінсона, хвороби Альгеймера й інших деменцій, депресії, тривоги, вазоспастичних розладів, алкоголізму.

Могана і співавт. (2002) призначали пірацетам дітям із синдромом Дауна і відзначили поліпшення когнітивної функції.

Переносимість. Пірацетам є безпечним препаратом і добре переноситься. У доклінічних дослідженнях тяжкої токсичності не спостерігалось навіть при застосуванні пероральної дози 10 г/кг. Balaraman і Shingala (2002) проаналізували результати лікування пірацетамом у багатьох дослідженнях і встановили, що такі побічні ефекти, як гіперкінезія, збільшення маси тіла, астения, депресія і нервозність, спостерігаються лише у 2% пацієнтів.

Протипоказання і застереження. Пірацетам слід з обережністю призначати пацієнтам зі зниженою функцією нирок (може бути необхідною корекція дози). Пацієнтам з термінальною стадією хвороби нирок або геморагічним інсультом препарат протипоказаний. У зв'язку з впливом пірацетаму на агрегацію тромбоцитів рекомендована обережність при призначенні препарату хворим з порушенням гемостазу, під час великих хірургічних операцій або хворим із симптомами тяжкої кровотечі. Через відсутність відповідних досліджень у людей пірацетам не можна призначати жінкам під час вагітності або лактації, хоча жодних ризиків для плода дотепер не спостерігалось.

Пірацетам не метаболізується в печінці і не зв'язується з білками плазми, що мінімізує вірогідність лікарських взаємодій. Одночасний прийом пірацетаму й алкоголю не змінює плазмові концентрації жодної із цих речовин.

Дозування пірацетаму варіює відповідно до показань:

- при когнітивних порушеннях (хронічний психоорганічний синдром) і при вертиго 2,4-4,8 г/добу перорально, а протягом першого тижня — 4,8 г/добу;
- при дизлексії — 3,2 г/добу перорально;
- при кортикальній міоклонії лікування починається з 7,2-24,0 г/добу, кожні 3-4 дні доза збільшується на 4,8 г/добу до досягнення максимальної дози 24 г/добу. Лікування тривале, в деяких випадках потрібен постійний прийом препарату;
- при ремісії після судинних оклюзійних кризів — 300 г/кг/добу внутрішньовенно за 4 введення;
- при лікуванні наслідків інсульту — 4,8 г/добу;
- при лікуванні коматозних станів, а також труднощів сприйняття в осіб із травмами головного мозку початкова доза становить 9-12 г/добу, підтримуюча — 2,4 г/добу. Лікування триває не менше трьох тижнів;
- при алкогольному абстинентному синдромі — 12 г/добу. Підтримуюча доза становить 2,4 г/добу.

Дорослим пірацетам призначають починаючи з добової дози 1,2 г (по 0,4 г 3 р/добу) і доводять її до 2,4 г, іноді до 3,2 г і більше. Значний терапевтичний ефект у цих випадках настає зазвичай через 2-3 тижні від початку лікування. В подальшому дозу знижують до 1,2-1,6 г (0,4 г 3-4 р/добу). Ампульна форма препарату вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно починаючи з 2-4 г, дозу швидко доводять до 4-6 г/добу. Курс лікування триває від 2-3 тиж до 2-6 міс. Дітям призначають у дозах 30-50 мг/кг щодня у два прийоми (уранці та опівдні). Дітям до 5 років по 0,2 г 3 р/день до вживання їжі, від 5 до 16 років — по 0,4 г 3 р/день. Максимальна добова доза — 1,8 г. Парентерально призначають пірацетам у тій самій добовій дозі (30-160 мг/кг). Важливо зазначити, що останні клінічні

дослідження довели ефективність курсового лікування пірацетамом тільки при його застосуванні у відповідних дозах — 2,4-4,8 г/добу.

Більшість препаратів пірацетаму для перорального прийому представлені на фармацевтичному ринку України у формі таблеток по 0,4 г, тобто для досягнення оптимального дозового навантаження необхідним є застосування 6-12 таблеток на добу. У зв'язку із цим на увагу заслуговує препарат пірацетаму, що містить активну речовину у високих дозах: Луцетам® виробництва компанії Egis (Угорщина) у формі таблеток (0,4; 0,8 і 1,2 г пірацетаму), а також розчину для ін'єкцій в ампулах (1 і 3 г пірацетаму). Подібна різноманітність лікарських форм і дозувань пірацетаму не має аналогів на вітчизняному ринку і дозволяє використовувати різні схеми терапії залежно від форми патології і її симптомів, віку пацієнта, наявності супутніх захворювань і індивідуальної реакції на лікування. Результати вивчення ефективності Луцетаму свідчать про його виражену дію на когнітивні і вегетативні порушення, а також про хорошу переносимість. Якщо серед симптомів захворювання переважають порушення з боку вищих психічних функцій, а також при хронічному стресі і вікових порушеннях діяльності мозку, особливо за потреби тривалого курсу лікування (до 6-12 міс), слід віддати перевагу призначенню Луцетаму. У дослідженнях показано, що максимальний клінічний ефект при використанні Луцетаму для корекції порушень когнітивних, вегетативних функцій і залишкової неврологічної симптоматики при судинних і посттравматичних захворюваннях головного мозку досягається при тривалому застосуванні — протягом 1-1,5 міс, враховуючи відстрочену нейротрансмітерну дію препарату, що підвищує пластичність нервової системи.

Khare P., Palit R., Saraswat P. et al. Recent Advances on Piracetam. *Advances in Biological Research*, 2016; 10 (4): 264-270.

Vostrikov V.V. Place of Piracetam in the Modern Practice of Medicine. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2017; 15 (1): 14-25.

Підготував Олександр Гладкий



Луцетам® ПІРАЦЕТАМ

- ✚ ПОРУШЕННЯ ПАМ'ЯТІ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ У ПОХИЛОМУ ВІЦІ
- ✚ ВІДНОВЛЮВАЛЬНИЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ ТА ТІА
- ✚ ЗНИЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ УВАГИ ПРИ АСТЕНІЧНИХ СТАНАХ



Протипоказання.
Підвищена чутливість до пірацетаму, тяжка ниркова недостатність, геморагічний інсульт, Хорея Хантінгтона.

Побічні реакції.
Знервованість, роздратованість, тривога, збудження, агресивність, підвищена моторна активність, порушення сну. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Р.П. № UA/8165/01/01, № UA/8165/01/02, № UA/8165/01/03, UA/8165/02/01. Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПТС/EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

