

Пирацетам: досье препарата

В настоящее время неуклонно увеличивается частота возникновения заболеваний и состояний, которые сопровождаются нарушением основных когнитивных функций (когнитивный дефицит при травме мозга, инсультах, хронической цереброваскулярной недостаточности, поражениях мозга нейродегенеративного характера, хроническом алкоголизме, задержке развития у детей). Наряду с этим фактом повышение продолжительности жизни населения в европейских странах, а также Японии, США, Канаде и Австралии и, как следствие, резкое увеличение в популяции доли лиц с нейродегенеративными заболеваниями объясняют популярность ноотропных препаратов (И.Ф. Беленичев и соавт., 2010).

Родоначальником этой группы лекарственных средств является пирацетам, который и сегодня по праву считается золотым стандартом и эталонным препаратом среди ноотропов.

Пирацетам был синтезирован в 1964 г. румынским химиком Корнелиу Э. Джурге, который также впервые предложил использовать термин «ноотропы» для определения препаратов, улучшающих функциональную «пластичность» центральной нервной системы (Corneliu E. Giurgea et al., 1983). Следует отметить, что в отличие от других ноотропных средств первого поколения пирацетам переживает в последние годы настоящий «ренессанс», что связано с открытием новых уникальных механизмов действия данного препарата, несвойственных другим ноотропам, а потому привлекающих внимание фармакологов и клиницистов (С.Г. Бурчинский, 2013).

Структура

Пирацетам (2-оксо-1-пирролидин-ацетамид) является производным пирролидина, сходным по химической структуре с нейротрансмиттером гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), поэтому часто рассматривается как ее производное. Однако он не превращается в организме в ГАМК, а ее содержание в мозге после применения пирацетама не повышается. Вместе с тем в относительно больших дозах и при повторном введении пирацетам может усиливать ГАМК-эргические тормозные процессы (В.В. Востриков, 2017).

Фармакокинетика

Пирацетам — хорошо растворимый и химически стабильный препарат. Он быстро всасывается при пероральном применении. Его биодоступность составляет почти 100%, максимальная концентрация в плазме наблюдается примерно через 30 мин, а в ликворе — через 5 ч. Пирацетам выделяется преимущественно почками в неизменном виде. Почечный клиренс у здоровых добровольцев составляет 86 мл/мин; период полувыведения из плазмы крови — 4–5 ч, из ликвора — 8,5 ч (J.G. Gobert, 1972).

Фармакодинамика

Влияние на память, как и у других ноотропов, является основным свойством пирацетама, хотя им присущи и другие фармакологические эффекты, в частности противосудорожные, антигипоксические, сосудистые, антиоксидантные и др.

Среди основных механизмов действия пирацетама, обуславливающих его эффективность в клинической практике, особого внимания заслуживают мембранотропные эффекты. Пирацетам уменьшает повышенную при старении и хроническом стрессе микровязкость нейрональных мембран, нормализует проницаемость их фосфолипидного слоя и соотношение холестерина и фосфолипидов. В результате повышается устойчивость мембран нейронов к оксидативному стрессу и нежелательному воздействию свободных радикалов. Таким образом, реализуются важнейшие фармакологические эффекты пирацетама — нейропротекторный и антиоксидантный (С.Г. Бурчинский, 2013).

Антигипоксические эффекты пирацетама связаны со стимуляцией пентозофосфатного и гексозофосфатного метаболического путей, т.е. альтернативных механизмов поддержания энергетического обмена, в частности окислительного фосфорилирования и накопления макроэргических соединений в условиях недостатка кислорода, возникающего вследствие ишемии мозга.

В аэробных условиях пирацетам увеличивает поглощение кислорода и гликолиз приблизительно на 30%. В свою очередь, в условиях гипоксии препарат усиливает гликолиз за счет активации пентозофосфатного цикла с образованием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ*Н) — важнейшего источника энергии для мозгового обмена веществ. Кроме того, в условиях гипоксии пирацетам увеличивает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) и кругооборота АТФ-цАМФ в нейроне. Индукция пирацетамом пентозофосфатного, гексозофосфатного циклов и аденилаткиназы также, вероятно, в конечном итоге ведет к улучшению утилизации кислорода в головном мозге (В.В. Востриков, 2017).

Перспективным направлением является изучение влияния пирацетама на митохондриальную дисфункцию. Необходимо отметить, что многие состояния, связанные с окислительным стрессом, такие как гипоксия, гипогликемия и старение, закономерно приводят к митохондриальной дисфункции, включающей снижение митохондриального мембранного потенциала и уменьшение образования АТФ. В частности, гипотеза митохондриального каскада деменции предполагает митохондриальную дисфункцию, приводящую к уменьшению энергоснабжения, нарушению нейропластичности и, наконец, гибели клеток как одного из основных патологических механизмов, лежащих в основе старения головного мозга, а также когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (БА). Установлено, что пирацетам улучшает синаптическую пластичность и позитивно влияет на митохондриальную динамику. В терапевтически значимых концентрациях он улучшает нейрогенез параллельно с улучшением потенциала митохондриальных мембран и образованием АТФ (С. Stockburger, 2016).

Пирацетам влияет на ключевые механизмы формирования цереброваскулярной патологии: снижает степень адгезии тромбоцитов к поверхности эпителиальной сосудистой стенки, уменьшает агрегацию тромбоцитов, вязкость плазмы и цельной крови, ослабляет спастическую реакцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки (С.Г. Бурчинский, 2013).

На уровне нейронов пирацетам оказывает комплексное действие на нейромедиаторные процессы, модулируя нейротрансмиссию в диапазоне холинергических и глутаматергических систем, которым принадлежит ведущая роль в реализации интеллектуально-мнестических функций. Он обладает нейропротекторными и противосудорожными свойствами, а также улучшает нейропластичность. На уровне сосудов он может снижать адгезию эритроцитов, препятствуя вазоспазму и улучшая микроциркуляцию. Этот широкий спектр фармакологических эффектов согласуется с использованием пирацетама по ряду клинических показаний. Его эффективность документирована в терапии когнитивных расстройств и деменции, головокругения, кортикальной миоклонии, афазии и дислексии (J. Greener et al., 2001; B. Winblad, 2005; A.S. Ahmed et al., 2017). Показано, что пирацетам значительно (на 35,77%) уменьшал объем инфаркта, вызванного окклюзией средней мозговой артерии (P. Paliwal, 2017).

Также продолжаются исследования, направленные на подтверждение целесообразности применения пирацетама для уменьшения частоты болевых кризов при серповидно-клеточной анемии (A. Al Hajeri, Z. Fedorowicz, 2016).

Влияние на когнитивные функции

По скорости и интенсивности воздействия на нарушение сознания, неврологические расстройства, интеллектуально-мнестические функции пирацетам демонстрирует наибольшую активность по сравнению со всеми остальными препаратами метаболического действия (И.Ф. Беленичев и соавт., 2010).

Следует учитывать, что ацетилхолин и глутамат — два наиболее значимых центральных «активирующих» нейротрансмиттера, которые обеспечивают состояние бодрствования, сосредоточенность, внимание, память и обучение. В свою очередь, действие пирацетама на ацетилхолин/глутаматную нейротрансмиссию должно играть главенствующую роль в улучшении умственных способностей и памяти (А.И. Федин, 2006).

В неврологии пирацетам применяют в лечении когнитивных нарушений (ослабление памяти, внимания, концентрации, способности к обучению) на почве цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии, неврозов и т.д., для коррекции проявлений психоорганического синдрома на почве сосудистой, нейродегенеративной, инфекционной, токсической и др. природы (психастения, головокружение, звон в ушах, психоэмоциональный дисбаланс), а также коррекции неврологической симптоматики различного генеза (постинсультная афазия, кортикальная миоклония) (J. Greener et al., 2001; B. Winblad, 2005).

Помимо этого, пирацетам применяют в психиатрии и наркологии в рамках комплексной терапии различных

форм деменций, в т.ч. БА, а также когнитивных нарушений в процессе старения и на почве алкоголизма (С.Г. Бурчинский, 2013; В.В. Востриков, 2017).

Исследования по применению пирацетама после инсульта и в лечении когнитивных расстройств с позиций доказательной медицины начали проводить с начала 90-х гг. прошлого века.

Одним из первых стало двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния пирацетама на восстановление и реабилитацию после инсульта (P. Enderby et al., 1994). Его результаты продемонстрировали, что пирацетам улучшает способность к обучению и память и, таким образом, может способствовать восстановлению и реабилитации. Этот вывод был сделан на основании наблюдения эффектов пирацетама в группе, включавшей 158 пациентов, которые проходили реабилитацию после острого инфаркта головного мозга в бассейне сонной артерии.

В другом исследовании было убедительно продемонстрировано улучшение речи у пациентов с афазией, которые на протяжении 12 нед после инсульта получали терапию пирацетамом. Как известно, афазия является распространенным симптомом у людей, перенесших инсульт, тогда как пирацетам способствует восстановлению функций мозга, включая улучшение речи (W. Huber, 1999).

Кокрановский обзор 2001 г., посвященный фармако-терапии постинсультной афазии и включивший результаты 10 исследований (тщательно отобранных из 52 по данной проблеме), подтвердил эффективность пирацетама в лечении афазии после инсульта (J. Greener et al., 2001).

В целом эффективное воздействие пирацетама на восстановление речевых функций определяется влиянием на когнитивные функции, интенсификацией мозгового кровотока и метаболизма в речевых центрах, а также облегчением межполушарной передачи информации и кортикоталамических связей (С.Г. Бурчинский, 2013).

Результаты метаанализа, включившего данные 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировали убедительные доказательства глобальной эффективности пирацетама у пациентов, страдающих деменцией, а также пожилых людей с когнитивными нарушениями (T. Waegemans et al., 2002).

Терапевтическая эффективность и переносимость пирацетама (Луцетам) была изучена у больных сосудистой патологией головного мозга с преобладанием в клинической картине когнитивных и вегетативных нарушений в открытом клиническом исследовании на свободном от других психотропных средств фоне (Г.М. Румянцева и соавт., 2002).

В исследование было включено 25 больных (20 мужчин и 5 женщин) — участников ликвидации аварии на ЧАЭС. Минимальный возраст пациентов составил 40 лет, максимальный — 69; средний возраст группы — 56 лет. Луцетам назначался в дозе 3,2 г/сут (с 1-го дня лечения), прием в утренние и дневные часы. Длительность терапии составила 5 нед, клинические осмотры больных с применением оценочных шкал проводились на 1-й, 21-й и 35-й день терапии. Показатели выраженности когнитивных и вегетативных расстройств по унифицированному клиническому опроснику уже к 21-му дню терапии снизились почти вдвое и остались на этом уровне к 35-му дню лечения. Всеми пациентами было отмечено оживление психической активности, уменьшение «тугоподвижности» мышления, расширение возможностей чтения, понимания и усвоения текстовых материалов и устной речи. Также на 21-й день терапии было отмечено достоверное уменьшение головных болей, головокружений, шума и чувства тяжести в голове. Исследование способности пациентов к запоминанию и воспроизведению дискретного вербального материала также выявило положительную динамику объема и точности кратковременной памяти, способности к заучиванию.

Таким образом, клинико-психологическое изучение эффективности пирацетама (Луцетам) выявило его выраженное терапевтическое действие на когнитивные и вегетативные нарушения в рамках сосудистых нарушений головного мозга. Редукция когнитивных расстройств способствовала оживлению психической активности пациентов. Препарат обнаружил гармонизирующее влияние на аффективные нарушения.

Результаты применения психометрических методик выявили достоверное улучшение состояния основных когнитивных процессов и работоспособности в целом в результате курсового лечения пирацетамом (Луцетам) у большинства пациентов (76%) обследованной группы.

Как известно, показатели, определяющие состояние перекисного окисления липидов, обмена биогенных аминов, совместно с нейроиммунными и эндокринными показателями могут выступать потенциальными предикторами

ефективності реабілітаційних програм у пацієнтів з порушеннями мозгового кровообігу (А.В. Маслюкова і соавт., 2015).

Раніше було показано, що пірацетам, взаємодіючи з ліпідами, а також зменшуючи дестабілізуюче діяння β-амилоїда, оказує позитивне впливання на когнітивні функції пацієнтів з БА (M.P. Mingeot-Leclercq et al., 2003).

Згідно сучасним даним від 60 до 70% діабетиків мають ураження нервової системи різної ступені тяжкості. Було проведено дослідження двонаправленого впливання пірацетама на пацієнтів з цукровим діабетом (СД) 2 типу і БА. Дослідження включало 120 осіб, а саме: 20 здорових добровольців (група I), 20 пацієнтів з СД (група II), 20 пацієнтів з БА (група III), 20 пацієнтів з СД і БА, отримувалих симптоматичне лікування (група IV), 20 пацієнтів з СД і БА, отримувалих мемантин (група V), і 20 пацієнтів з СД і БА, отримувалих пірацетам (група VI). В групах II, III, IV, V і VI спостерігалися достовірні і позитивні асоціації між інсуліном і β-амилоїдом Аβ40, β-амилоїдом Аβ42, С-реактивним білком, загальною креатинкіназою і D-димером. Отримані результати свідчать про те, що діабетичні маркери були значно знижені у пацієнтів з СД і БА, отримувалих пірацетам (A.S. Ahmed et al., 2017).

В свою чергу, представлені доклінічні докази ефективності пірацетама в лікуванні нейровоспаління захворювань. Було проведено дослідження впливання пірацетама на нейровоспаління, індуцйоване однократним введенням ліпополісахариду (в кожній із бокових мозгових порожнин в концентрації 1 мкг/мл з швидкістю 1 мл/хв впродовж 5 хв), з наступними змінами когнітивного поведіння лабораторних тварин (крыс). Пірацетам в дозах 50, 100 і 200 мг/кг внутрішньочеревно вводили через 30 хв після введення ліпополісахариду, а також щодня впродовж 9 днів. На 9-й день було проведено поведінковий тест на пам'ять і тривожність, за яким послідували забори крові і мікродисекція областей гіпокампа і префронтальної області кори головного мозку. Пірацетам продемонстрував анксиолітичну активність, сприяв покращенню просторової пам'яті, а також покращив потенціал мітохондріальної мембрани. Також пірацетам знижував індуцйоване ліпополісахаридом підвищення рівня інтерлейкіну-6 в гіпокампі, що свідчить про протинейровоспалінний ефект (A. Tripathi et al., 2017).

Взаємодії

Алкоголь

Пірацетам добре зарекомендував себе в лікуванні алкогольного делирія і абстиненції (В.В. Востриков, 2017). Установлено, що пірацетам інгібує дефіцит пам'яті, викликаний етанолом. Вживання пірацетама значно збільшує довготривале потенціювання і захищає нейрони гіпокампа від нейротоксичності етанолу. Припускається, що пірацетам зменшує пошкодження нейронів, викликані етанолом, шляхом регуляції апоптотических і аутофагічесеских процесів (Y. Yang et al., 2017).

Метформін

В дослідженні (S. Pandey, D. Garabadi, 2017) пірацетам, метформін, а також їх комбінація піддали скринінгу на антиамнезическу і антидіабетическу активність у крыс-самців з енцефалопатією, індуцйованою СД 2 типу. Було показано, що пірацетам покращив просторову пам'ять, а також послабив змінні рівні глюкози і інсуліну натощак (індекси НОМА-IR і НОМА-V) в меншій ступені порівняно з метформіном. В свою чергу, комбінація пірацетама і метформіна проявляла кращу антиамнезическу, але не кращу антидіабетическу активність в порівнянні з монотерапією відповідними препаратами. Крім того, дана комбінація знижувала відновлений рівень ацетилхоліну і підвищувала активність ацетилхолінастерази, підвищувала рівень глікогенсинтази кіннази-3β і знижувала рівень нейротропного фактора в гіпокампі і корі головного мозку. Таким образом, пірацетам можна використовувати як ад'ювант до метформіну в лікуванні деменції при енцефалопатії, індуцйованою СД 2 типу.

Безпека

Пірацетам належить до числа токсикологічесески безпесних препаратів. Токсичність пірацетама була вивчена в експериментах з використанням різних лабораторних тварин (золотих рыбок, крыс, морських свинок і др.). В гострих експериментах по визначенню параметрів токсикометрії (включаючи LD₅₀) пірацетама цей ефект не був отриманий у крыс навіть при внутрішньочеревно введенні в дозі 8 г/кг ваги тіла (ця доза еквівалентна 700 г пірацетама для людини вагою 70 кг). Аналогічні дані були отримані при дослідженні LD₅₀ у мишей і собак. Також не було відзначено жодних-либо тератогенних

ефектів і поведінчесескої толерантності (А.И. Федін, 2006). Слід відзначити, що в нинішнє час пірацетам визнаний найбезпесним ноотропним препаратом відносно потенціального порушення мітохондріальної функції, оскільки не тільки не порушує, а й, навпаки, покращує мітохондріальну динаміку (N. Singh et al., 2017).

Переносимість пірацетама можна характеризувати як хорошу, число небагатривних реакцій не перешкоджає проведенню терапії в вказаних дозировках (Г.М. Румянцев і соавт., 2002; B. Winblad, 2005).

Побічесескі ефекти рідкі і короткотривні в вигляді тривожності, інсомнії, збудженості, подразлившесесності і тремора, являющіхся ідентичними симптомам надмірної нейроективності ацетилхоліну/глутамата (А.И. Федін, 2006).

Оскільки існують літературні дані про збуджуючий ефект пірацетама, вивчення динаміки тривожних порушень являється важливою практичесескою задачею (Г.М. Румянцев і соавт., 2002). В початку терапії пірацетамом (Луцетам) в дозі 3,2 г/сут середній показувач по шкалі тривоги Гамільтона склав 19 баллів. На 21-й день показувачі рівня тривоги склали 14 баллів, а на 35-й день – 11 баллів, що свідчало про визначену, якщо не об анксиолітичесескому, то як мінімум гармонізуючому впливанню препарату. Ні в одному із 25 випадків не було відзначено посилення тривоги. Що стосується інсомнії, то в перші 10 днів по ретроспективним звітам хворих відзначалася деяка сонливість вдень, що пройшла на 2-й тиждень терапії. При цьому суттєво покращилися сомнологічесескі характеристики: скоротилася тривалість засинання, зменшилися ночні пробудження, покращувалося самопочувствє після пробудження. В 13 випадках хворі відзначили можливість відмовитися від прийому ночесеских транквилізаторів.

І, нарешті, в контексті безпеки визначений інтерес представляє звіт про успішну біодеградацію пірацетама вільноживущими азотфіксующіми бактеріями роду *Ochromobacterium*, що, в свою чергу, відкриває нові перспективи в зниженні антропогенної навантаженості на навколишнє середовище в результаті утилізації ксенобіотиків (M. Wozniak-Karczewska et al., 2017).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Александра Демецкая**



Луцетам®

ПІРАЦЕТАМ

- ✚ Порушення пам'яті різного ґенезу у похилому віці
- ✚ Відновлювальний період після інсульту та ТІА
- ✚ Зниження концентрації уваги при астеничних станах



Протипоказання.

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

Побічесескі 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 ЕГІС/ EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

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

