**Реферат**

**«Действие ноотропов»**

**Введение**

**Ноотропы** - это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи. Ноотропные препараты способны улучшать когнитивные (познавательные) функции как у здоровых людей, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях. Они в той или иной степени стимулируют передачу возбуждения в центральных нейронах, облегчают передачу информации между полушариями головного мозга, улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга. Характерным свойством ноотропов является их антигипоксическая активность. Способность уменьшать потребность тканей в кислороде и повышать устойчивость организма к гипоксии характерна в той или иной степени для всех ноотропных препаратов. Выраженным антигипоксическим действием обладает натрия оксибутират.

К ноотропам относят в первую очередь пирацетам и его гомологи (анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, этирацетам и др.), пиридитол (энцефабол), ацефен (меклофеноксат), а также некоторые препараты, структурно связанные с гамма-аминомасляной кислотой (аминалон, натрия оксибутират, пантогам, фенибут, пикамилон и др.) и некоторые другие.

Они оказывают лечебное действие как стимуляторы процесса познавания (cognition enhancers) только при нарушении мнестических функций, причем не при однократном или кратковременном введении, а после длительного (не менее 3-4 месяцев) курсового воздействия.

Перечень состояний, при которых имеются нарушения основных когнитивных функций, весьма широк. Он включает в себя когнитивный дефицит при травме мозга, инсультах, хронической цереброваскулярной недостаточности, поражениях мозга нейродегенеративного характера, хроническом алкоголизме, задержке развития у детей. Общими показаниями для применения ноотропов являются:

церебральная ишемия (острая стадия и период реабилитации);

черепно-мозговая травма (острая стадия и период реабилитации);

коматозное состояние;

расстройства интеллектуальной деятельности у детей, страдающих задержкой психического развития в слабой или умеренной форме;

трудности в обучении у детей с синдромом дефицита концентрации внимания;

синдром хронической усталости;

вегето-сосудистая дистония;

болезнь Альцгеймера;

сосудистая деменция.

Таким образом, особенностью применения ноотропных средств является возможность их использования в равной степени как для больных, так и для здоровых людей в экстремальных ситуациях, при естественном старении, при переутомлении, для проведения «терапии прикрытия» для снятия тяжелого течения «синдрома отмены», а также в качестве антиалкогольных средств, ускоряющих выход из делириозного состояния и улучшающих течение постделириозного состояния.

По данным ВОЗ, во всем мире ежегодно регистрируются около 7 млн. случаев мозговых инсультов и 1,4 млн. случаев черепно-мозговых травм (ЧМТ). Лишь 10% выживших при этих патологиях возвращаются к прежней работе; только 25% лиц, переболевших инсультом или перенесших ЧМТ, довольны качеством жизни. В связи с повышением продолжительности жизни населения в европейских странах, Японии, США, Канаде и Австралии резко возрос процент (до 5,8%) больных с нейродегенеративными заболеваниями. Только прямые расходы в странах ЕС на лечение заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций, составляют 70-80 млрд. долларов в год.

В отличие от психостимуляторов мобилизующего типа, ноотропы не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания и пристрастия.

## **1. Действие**

ноотроп мозг интеллектуальный стимулирующий

Нет единого механизма действия для всех ноотропов. Предполагается, что ноотропные эффекты могут быть вызваны:

· прямой стимуляцией вызванных транскаллозальных потенциалов

· непосредственным воздействием на нейроны;

· улучшением мозгового кровотока и микроциркуляции крови в мозгу;

· антиагрегантным, антигипоксическим, противоотёчным действием и подобным.

Ныне основными механизмами действия ноотропных средств считаются влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга. Производители нейрометаболических стимуляторов заявляют, что их препараты хорошо проникновение через ГЭБ, повышают скорость и утилизации глюкозы (особенно в коре головного мозга, подкорковых ганглиях, гипоталамусе и мозжечке), улучшают обмен нуклеиновых кислот, активируют синтез АТФ, белка и РНК.

Эффект ряда ноотропных средств, возможно, опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга, среди которых наиважнейшие:

· моноаминергическая (фенотропил и пирацетам вызывают увеличение содержания в мозге дофамина и норадреналина, фенотропил и некоторые другие ноотропы - серотонина);

· холинергическая (фенотропил оказывает прямое н-холинэргическое действие, пирацетам и меклофеноксат увеличивают содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и плотность холинергических рецепторов, холина альфосцерат, производные пиридоксина и пирролидина улучшают церебральную холинергическую проводимость);

· глутаматергическая (фенотропил, мемантин и глицин воздействуют через NMDA-рецепторы).

Ноотропы, по словам производящих их фирм, оказывают также иные воздействия, среди которых:

· мембраностабилизирующее: регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран;

· антиоксидантное: ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран;

· антигипоксическое: снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии;

· нейропротективное: повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного рода.

Значительную роль, по утверждениям фирм-производителей, играет улучшение микроциркуляции в головном мозге за счёт оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов.

Ноотропные эффекты могут вызываться и чем-то другим.

Комплексное воздействие ноотропных средств, как заявляется, улучшает биоэлектрическую активность и интегративную деятельность мозга, что проявляется характерными изменениями электрофизиологических паттернов (облегчение прохождения информации между полушариями, увеличение уровня бодрствования, усиление абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличением доминирующего пика).

Декларируемые повышение кортико-субкортикального контроля, улучшение информационного обмена в мозге, позитивное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа позволяют фармкомпаниям утверждать, что эти «лекарства» приводят к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. Заявляемая, но неподтверждённая, способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание нарекать препараты ноотропного ряда «стимуляторами познания».

## **. Эффекты**

В спектре клинической активности ноотропов (нейрометаболических стимуляторов) выделяют следующие заявляемые основные эффекты:

· Ноотропное действие (влияние на нарушенные высшие корковые функции, уровень суждений и критических возможностей, улучшение кортикального контроля субкортикальной активности, мышления, внимания, речи).

· Мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость).

· Повышение уровня бодрствования, ясности сознания (влияние на состояние угнетённого и помрачённого сознания).

· Адаптогенное действие (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам, повышение общей устойчивости организма к действию экстремальных факторов).

· Антиастеническое действие (влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении).

· Психостимулирующее действие (влияние на апатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность).

· Антидепрессивное действие.

· Седативное (транквилизирующее) действие, уменьшение раздражительности и эмоциональной возбудимости.

· Вегетативное действие (влияние на головную боль, головокружение, церебрастенический синдром).

· Антикинетическое действие.

· Противопаркинсоническое действие.

· Противоэпилептическое действие, влияние на эпилептическую пароксизмальную активность.

· Гипогликемическое действие (уменьшают концентрацию глюкозы в крови).

· Энергетическое действие (путём усиления потребления глюкозы клетками организма) из-за чего эффективен в спорте на различных стадиях восстановления после тренировок.

· Соматотропиностимулирующее действие (в результате гипогликемии происходит выброс гормона роста).

· Анаболическое действие (постольку, поскольку являются аминокислотами, а анаболические и прочие гормоны именно из аминокислотных остатков и состоят).

· Липолитическое (жиромобилизирующее или жиросжигающее) действие (в условиях нехватки глюкозы начинают пускаться в виде энергии жирные кислоты).

· Антитоксическое действие (путём вывода из организма продуктов жизнедеятельности клеток и нейтрализации различных вредных веществ).

· Иммуностимулирующее действие (см. анаболическое действие, ведущее к укреплению организма).

Ноотропные препараты могут усиливать эффекты ГАМК, синтез дофамина, повышать уровень норадреналина в мозге. Под влиянием пирацетама и меклофеноксата увеличиваются содержание ацетилхолина на уровне синапсов и плотность холинергических рецепторов. Некоторые препараты способны повышать содержание в мозге серотонина.

По степени выраженности влияния на ЦНС ноотропы можно расположить в следующий ряд: **Фенибут - аминалон - пантогим - пикамипон - пирицетим - пиритинол - меклофеноксат**

**. История**

В 1963 году бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia был синтезирован первый препарат этой группы - пирацетам, ныне известный в основном под коммерческим названием «ноотропил». Подобно психостимуляторам, он повышал (in vivo) умственную работоспособность, но не оказывал присущих психостимуляторам побочных эффектов. Препарат нашел широкое применение для лечения различных нарушений функций центральной нервной системы, в том числе заболеваний, связанных с атеросклеротическими поражениями сосудов мозга, особенно у людей пожилого и старческого возраста, при заболеваниях нервной системы, сопровождающихся снижением интеллектуально-мнестических функций, при астенических состояниях, умственной отсталости у детей и других нервных и психических расстройствах. В поисках новых ноотропных препаратов был создан ряд «модифицированных» аналогов пирацетама (этирацетам, оксирацетам, анирацетам).

В 1972 году К. Giurgea был предложен термин *ноотропы* (от греч. noos-мышление, разум, tropos-стремление) для обозначения группы препаратов, улучшающих интеллектуальную память, внимание, обучение и имеющих характерное стимулирующее влияние на вызванный транскаллозальный потенциал, обладающих дополнительно противогипоксической активностью и не оказывающих в отличие от психостимуляторов отрицательного влияния на организм. Открытие этих веществ было в значительной степени случайным. Осуществляя поиски новых гипноседативных средств в конце 60-х годов в лабораториях фирмы «ИСВ» было синтезировано несколько соединений циклической ГАМК и среди них соединение ИСВ-6215 2-оксо-1-пирролидон-ацетамид (пирацетам). Синтезированные вещества обладали в эксперименте слабой гипоседативной активностью и не оказывали обычных эффектов психотропных препаратов. Однако, в клинике было отмечено, что пирацетам улучшает у больных процессы обучения и память, и одновременно с этим показано, что пирацетам избирательно улучшает транскаллозальные вызванные потенциалы, что и послужило первым звеном ноотропной концепциии (Giurgea, Moyersoons, 1972). Таким образом, ноотропы, как и многие другие психотропные препараты, были открыты в клинике и в электрофизиологических исследованиях.

Ныне синтезировано более 10 оригинальных ноотропных препаратов пирролидинового ряда, находящихся в фазе III клинических испытаний или уже зарегистрированных в ряде стран; среди них оксирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам, цебрацетам, нефирацетам, изацетам, детирацетам. Группа ноотропов определилась в начале 80-х гг., когда после успешного внедрения в лечебную практику первого препарата этого класса пирацетама стали появляться другие ноотропные препараты пирролидонового ряда. В процессе поиска этих ноотропных препаратов было синтезировано более 1600 соединений, из которых более 600 изучено подробно. В настоящее время группа пирролидоновых ноотропных препаратов включает более 10 оригинальных препаратов. Эти ноотропные препараты получили общее название «рацетамы».

Кроме этого, синтезированы и другие семейства ноотропных препаратов, включающие холинергические, ГАМКергические, глутаматергические, пептидергические. Ноотропный компонент действия присутствует и у других классов препаратов, имеющих различное химическое происхождение.

В настоящее время исследования в области ноотропных препаратов развиваются очень активно, и эта новая группа заняла прочное место среди других психотропных веществ. Так, если десятилетие 50-х годов определило развитие нейролептиков, 60-х антидепрессантов, 70-х транквилизаторов, то 80-е годы определяют развитие ноотропных препаратов.

Изучение механизма действия ноотропных средств тесно смыкается с открытием центральной медиаторной роли g-аминомасляной кислоты (ГАМК). Эта аминокислота была обнаружена в тканях мозга животных и человека (Робертс, Франкель) в 1950 году, а в 1960 году было показано, что она играет роль «медиатора», тормозящего передачу возбуждения в нервных окончаниях центральной нервной системы.

Вслед за открытием ГАМК было обнаружено наличие в центральной нервной системе и (других органах) специфических ГАМК-ергических рецепторов. Сведения о ГАМК и ГАМК-рецепторах стали привлекать к объяснению механизма действия лекарственных средств и на основе этих данных создавать новые центральнодействующие лекарственные средства.

В начале 60-х годов g-аминомасляную кислотуначали применять под названием «гаммалон» или препарат называется «аминалон» в качестве нейротропного средства. Высокой активности в связи с плохой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер препарат не проявил и широкого применения не получил. Но исходя из структуры ГАМК в 70-х годах был создан синтетический препарат пирацетам и ставший «родоначальником» новой группы психотропных препаратов - «ноотропов» [2].

К принципу модификации молекул фармакологически активных соединений прибегают практически сразу после открытия каждого нового лекарственного средства. Как правило, стоит лишь появиться новому ценному лекарственному средству, особенно новому по действию и химической структуре, как тут же синтезируются его модифицированные аналоги. Например, за первым ноотропным препаратом пирацетамом появились: этирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам.

Оригинально задуманным является созданный в институте (организован в Москве 1936 г. Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт (ВИИПИ) ноотропный препарат пантогам (кальциевая соль гомопантотеновой кислоты), молекула которой включает остаток g-аминомасляной кислоты (ГАМК).

В последнее время институтом совместно с институтом фармакологии Российской академии медицинских наук создан другой оригинальный ноотропный препарат пикамилон (натриевая соль N-никотиноил-g - аминомасляной кислоты), содержащий остаток ГАМК. Под руководством профессора В.И. Гунара разработаны промышленные методы синтеза и освоено промышленное производство пантогама и пикамилона. Пикамилон разработан совместно с витаминным институтом (ИПО «Витамины») (Р.С. Мирзоян, В.М. Копелевич).

Теоретически аспектом проблемы и изучению различных производных ГАМК, пирацетама и его производных посвящены работы Л.Х. Алликляте, Р.У. Островская, К.С. Раевский, Г.И. Ковалев.

В институте фармакологи АМН СССР получены нейрофармокологические данные о наличии в мозге рецепторов пирацетама. Также в институте фармакологии АМН СССР подробно изучено действие натрия оксибутирата и лития оксибутирата. Эти и другие препараты (пантогам) нашли широкое применение в медицине.

Хронологическая таблица ноотропных препаратов

|  |  |
| --- | --- |
| Год | Событие |
| 1950 | В тканях мозга животных и человека обнаружена аминокислота, связанная с механизмом действия ноотропов, - ГАМК. |
| 1960 | Показана роль ГАМК - «медиаторов», тормозящего передачу возбуждения в нервных окончаниях ЦНС. |
| Начало 60-х | ГАМК применяют под названием «гаммалон» или «аминалон». |
| Конец 60-х | Бельгия, фирма «ИСВ» синтезировано несколько соединений циклической ГАМК, среди них - пирацетам. |
| Начало 70-х | Возникла ноотропная концепция (C. Giurgea, V. Skondia, фирма «ИСВ», Бельгия). |
| 1976 | ВНИИ неврологии АМН СССР проведено успешное лечение пирацетамом больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. |

## **4. Классификация**

Ныне используется классификация ноотропов по их химическому составу.

· Рацетамы - производные пирролидина: пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др.

· Производные диапирролидинила изотропного ряда: фенотропил.

· Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина): деанола ацеглумат, меклофеноксат.

· Производные пиридоксина: пиритинол, биотредин.

· Производные и аналоги ГАМК: гамма-аминомасляная кислота (аминалон), никотиноил-ГАМК (пикамилон), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут), гопантеновая кислота, кальция гамма-гидроксибутират (натрия оксибутират).

· Цереброваскулярные средства: гинкго билоба.

· Нейропептиды и их аналоги: ноопепт, семакс, селанк.

· Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, биотредин.

· Производные 2-меркантобензимидазола: этилтиобензимидазола гидробромид (бемитил).

· Витаминоподобные средства: идебенон.

· Полипептиды и органические композиты: кортексин, церебролизин, церебрамин.

· Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:

o нейромодуляторы: фенотропил;

o корректоры нарушений мозгового кровообращения: ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин;

o общетонизирующие средства и адаптогены: ацетиламиноянтарная кислота (известная как «янтарная кислота»), экстракт женьшеня, мелатонин, лецитин.

o психостимуляторы: сульбутиамин;

o антигипоксанты и антиоксиданты: оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол);

o ацефен и его производные.

Признаки ноотропной активности присутствуют в фармакодинамике глутаминовой кислоты, мемантина и левокарнитина.

Кроме того, в эксперименте показано ноотропное действие ряда нейропептидов и их синтетических аналогов (АКТГ и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, окситоцин, тиролиберин, меланостатин, холецистокинин, нейропептид Y, субстанция Р, ангиотензин II, холецистокинин−8, пептидные аналоги пирацетама и др).

Следует отметить, что общепринятой классификации ноотропов пока не существует. Это обусловлено различными причинами, среди которых можно выделить две основные:

. До настоящего времени механизм действия пирацетама, его гомологов, аналогов и других ноотропных средств недостаточно изучен.

. Улучшение интеллектуальных функций и способности к обучению (мнесгических функций - восприятия новой информации и ее запоминания) можно добиться:

· непосредственной активацией энергопродуктивных процессов в нейронах;

· улучшением мозгового кровообращения и микроциркуляции;

· изменением метаболизма ряда нейромедиаторов и их способности к взаимодействию с мембранными рецепторами;

· посредством нейротрофического и нейромодуляторного действия.

В связи с этим, наряду с ноотропными препаратами (с доминирующим действием на мнестические функции) различные авторы относят к группе ноотропных средств препараты с широким спектром эффектов:

· препараты, усиливающие мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболизм: *винпоцетин, винкамин, винконат, ницерголин, циннаризин, флунаризин, нимодипин, ксантиновые производные пентоксифиллина, карнитин, фосфатидилсерин, натрия оксибат;* витамины и их производные: *пиридоксин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, витамин Е;*

· промежуточные продукты метаболизма клетки: *оротовая и янтарная кислоты;*

· энергодающие субстраты: *рибоксин, АТФ, РНК, глюкозо-1- и глюкозо-6-фосфат;*

· комбинированные препараты: *инстенон*.

Несмотря на разницу в спектрах эффектов все перечисленные препараты обладают положительным влиянием на память (ноотропным действием) и у них отсутствуют ярковыраженные эффекты традиционных психотропных и кардиотропных препаратов. Для ноотропов также свойственна низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов даже в субтоксических дозах (за исключением некоторых холинергических препаратов).

В основе терапевтического действия ноотропных препаратов лежит несколько механизмов:

· улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты);

· активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков;

· усиление процессов синаптической передачи в ЦНС;

· улучшение утилизации глюкозы;

· мембраностабилизирующее действие.

Многие ноотропные препараты, наряду с непосредственным влиянием на нарушенные мнестические функции, используют при снижении общего уровня жизнедеятельности человека, возникающем при различных заболеваниях и экстремальных воздействиях, таких как ишемия, травмы мозга, интоксикация, утомление, болевые синдромы, стресс, перинатальные воздействия.

К основным свойствам ноотропов относятся:

· способность стимулировать обмен веществ и энергии в клетках мозга за счет оптимизации биоэнергетических процессов в нервной клетке;

· улучшение работы нейронов, как в норме, так и при действии экстремальных факторов.

Благодаря этим свойствам группу ноотропных препаратов часто называют **«нейрометаболические церебропротекторы»**, что характеризует общее свойство препаратов данной группы стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных нарушениях, оптимизируя уровень обмена веществ, измененного патологическим состоянием.

# **5. Механизм биологической активности**

Появление ноотропов и выделение их в качестве самостоятельного класса психотропных средств явилось одним из самых последних достижений психофармакологии. При исследовании в 1972 году первого препарата этой группы - пирацетама (Гиургиа К., 1976) обнаружил его способность положительно воздействовать на клетки коры головного мозга (неокортикальные структуры) и облегчать транскаллозальные межполушарные и кортико-субкортикальные связи. Следствием этого явилась способность препарата активизировать высшую интегративную деятельность мозга, в том числе улучшать процессы обучения и восстанавливать нарушенные мнестические и когнитивные функции. Для обозначения этих свойств он предложил термин «ноотропный», т.е. адресующийся к высшим корковым функциям мозга.

В последующем выяснилось, что главной чертой этой группы препаратов является их способность стимулировать нейрометаболические процессы в организме, оказывать антигипоксический эффект, т.е. продуцировать энергию в условиях гипоксии (усиливать утилизацию глюкозы) и, следовательно, защищать клетки мозга от ее разрушительного воздействия (церебропротекторное действие), а также и повышать общую устойчивость организма к действию экстремальных факторов.

Механизм достижения этого эффекта может быть различным. У одних препаратов он реализуется преимущественно путем воздействия на ГАМК-ергическую систему - пирацетам (ноотропил, пирабене, ойкамид), анирацетам (драгонол), пантогам, фенибут, оксибутират натрия, фентропил, нооглютил, дипептиды пирролидинкарбоновых кислот, пикамилон, бемитил, аминалон (гаммалон), цереброл или путем стимуляции метаболизма в других нейромедиаторных системах мозга - меклофеноксат (аналукс, церутил, люцидрил, ацефен), мефексамид (тимодин, мефексадин, пернейрон), модафинил, адрафинил (олмифон), деманол, деанол (клережил), тонибрал, ципроденат (актебрал), пирисуданол (надекс, ментис), бифемелан (алнерт), левокарнитин, цереброкраст, пиритинол (пиридитол, энцефабол, энербол), церебролизин; в том числе активации центральных холинергических процессов, например, вследствие обратимой блокады холинэстеразы (такрин, амиридин и др.) или прямого центрального холинопозитивного эффекта (ареколин, цитихолин, холиналфосцерат, деанол и др.); у других - посредством вазотропного действия. Ангиопротекторы, оказывая позитивное гемодинамическое влияние, включая улучшение реологических свойств крови, усиливают мозговой кровоток, потребление нервными клетками кислорода, утилизацию глюкозы и накопление АТФ в мозге. К ним относятся алколоиды спорыньи (дигидроэрготамин) дигидроэрготоксин, сермион, вазобрал и др.), производные барвинка и ксантина (винпоцетин, компламин трентал, винкапан винкамин), нафтидрофурил, циннаризин, флунаризин, гидергин, нимодипин, инстенон и др. У третьих, нейрометаболический эффект оказывается частью их неспецифического усиления метаболических процессов в организме в целом, т.е. общего активирующего и адаптогенного действия - витамины (аскорбиновая кислота, витамины группы В); антиоксиданты препараты, ингибирующие свободнорадикальные реакции перикисное окисление липидов (альфатокоферол - витамин Е, мексидол, идебенон, эмоксипин, убихинон); аминокислоты (глутаминовая, аспаргиновая, метионин); анаболические стероиды; некоторые гормоны, особенно синтетические тиролиберины, аналоги тиреотропинрелизинггормона (ТRH) (либерол, пиладокс, эзотирелин, азетирелин и др.) и «мнемотропные гормоны» (АКТГ, семакс, вазопрессин); тиоловые противоядия (унитиол, дикаптол); антагонисты кальция (нимодипин, никардипин, верапамил и др.); фосфорные препараты (димефосфан и др.); глюкоза; оротовая кислота, цитохром Ц, АТФ и другие препараты. К этой группе примыкает S-аденозилметионин (гептрал) - естественный кофермент реакций трансметилирования.

Все эти средства обладают в той или иной степени выраженности центральным антигипоксическим влиянием и поэтому в широком плане могут рассматриваться как нейрометаболические стимуляторы***.*** Большинство из них с успехом применяется в различных областях медицины, поскольку имеют сложный, поливалентный механизм действия. В психиатрической практике к церебропротекторам или ноотропам относят более узкую группу препаратов. Среди них в настоящее время у нас в стране наибольшее распространение получили пирацетам, аминалон, пиритинол, пантогам, пикамилон, фенибут, ацефен, бемитил и церебролизин.

Фармакологическая систематика современных ноотропных средств значительно затруднена из-за отсутствия четких представлений о механизмах их действия на нейрохимические процессы. Например, классический представитель этой группы - пирацетам, наряду с неоднозначным влиянием на ГАМК - ергическую систему, стимулирует высвобождение ацетилхолина, а также повышает синтез дофамина и норадреналина в мозге.

В отличие от других классов психотропных средств, глобальное терапевтическое действие ноотропов можно определить как антигипоксическое или нейрометаболическое.

А.И. Нисс (1984) выделил 12 параметров клинической активности нейрометаболических стимуляторов:

. Психостимулирующее действие (влияние на апатию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность).

. Антиастеническое действие (влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении).

. Седативное (транквилизирующее) действие (влияние на раздражительность, эмоциональную возбудимость).

. Антидепрессивное действие (влияние на снижение настроения).

. Действие, повышающее уровень бодрствования, ясность сознания (влияние на состояние угнетенного и помраченного состояния).

. Антиэпилептическое действие (влияние на эпилептическую пароксизмальную активность).

. Ноотропное действие (влияние на задержку развития или нарушения высших корковых функций, уровень суждений и критических возможностей, укрепление кортикального контроля субкортикальных уровней активности).

. Мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость).

. Адаптогенное действие (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам).

. Вазовегетативное действие (влияние на головную боль, головокружение, вегетативную неустойчивость при церебрастенических синдромах).

. Антипаркинсоническое действие (влияние на эстрапирамидные паркинсонические расстройства - гипокинето-гипертонический синдром).

. Антидискинетическое действие (влияние на экстрапирамидные дискинетические расстройства).

Антиастеническое, вегето-стабилизирующее, повышающее уровень сознания и адаптогенное действия в той или иной степени присущи всем представителям этого класса препаратов, остальные эффекты, в том числе, ноотропный, более избирательны.

В последнее время ноотропные свойства были обнаружены у транквилизатора мебикара (Макарчиков Н.С. с соавт., 1994) и новых отечественных препаратов - димефосфана (Менделевич Ю.М., Акберова С.А., 1994), мексидола, семакса, фентропила, нооглютила и дипептидов пирролидинкарбоновых кислот (Воронина Т.А., 1995., Островская Р.У. с соавт., 1995 и др.).

**. Механизмы действия ноотропных препаратов**

В механизме действия ноотропных средств можно выделить два основных звена: нейромедиаторный и метаболический.

Нейромедиаторные механизмы включают в себя влияние препарата на ГАМК-, холин-, глутамат- или глицинергическую системы. В этом отношении наиболее перспективными являются агонисты NMDA - (активируемые N-methyl-d-aspartate) и AMPA - (активируемые g-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-proprionic acid) подтипов глутаминовых рецепторов и агонисты ГАМК-рецепторов, которые по силе действия превосходят классические рацетамы (пирацетам, прамирацетам, анирацетам), однако эти препараты могут вызывать ряд серьезных побочных эффектов.

В настоящее время мировая фармацевтическая промышленность выпускает около 30 основных ноотропных препаратов, имеющих как положительное терапевтическое действие, так и побочные эффекты (см. таблицу).

История применения ноотропных средств началась с открытия пирацетама (2-оксо-1-пирролидон-ацетамид, 1977 г.) и, несмотря на отмеченные в таблице недостатки, пирацетам до сих пор остается эталонным препаратом этой группы. В настоящее время семейство пирролидоновых ноотропов включает более 10 оригинальных препаратов, из которых наиболее известны пирацетам, оксирацетам, анирацетам, этирацетам и прамирацетам. Принципиально иным представителем производных пирролидона стал Фенотропил. В отличие от пирацетама у Фенотропила имеется фенильный радикал, что определяет существенное различие в спектрах фармакологической активности этих препаратов. Так, ноотропный эффект препарата выявляется уже в дозе 3,0 мг/кг, что практически в 72 раза выше эффекта пирацетама. Антиамнестическое действие Фенотропила в дозах 25-100 мг/кг превышает действие пирацетама (300-1200 мг/кг) в 12,5-40 раз. Фенотропил (50-300 мг/кг) высокоэффективен при всех видах гипоксии (пирацетам проявляет некоторое антигипоксическое действие только в условиях гипобарической гипоксии, начиная с дозы 200 мг/кг). Таким образом, Фенотропил является высокоэффективным ноотропным препаратом, значительно превосходящим по активности пирацетам, обладающим, в отличие от пирацетама, выраженной антигипоксической и противосудорожной активностью.

**7. Препараты**

# Таблица препаратов

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Структура | Название и синонимы | Систематическое название | Метод получения | Анализ (ссылки) |
| Ноотропные препараты |

1. Пирацетам

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (ноотропил(П)), пирамем(Б), Euvifor, Nootropil, Normabrain, Pyramem.2-Оксо-1-пирролидинилацетамид |  |  |  |  |

2. Аминалон

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (гаммалон, Ганеврин(П), Apogamma, Encefalon, GABA, Gamarex, Gammalon, Gammaneuron, Gammar, Gammasol, Mielogen, Mielomade.g-Аминомасляная кислота |  |  |  |  |

3. Натрия оксибутират

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Natrium oxybuticum, Oxybate sodium)Натриевая соль g-оксимасляной кислоты |  |  |  |  |

4. Фенибут

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| g-Амино-b-фенил-масляной кислоты гидрохлорид |  |  |  |  |

5. Баклофен

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Лиоресал, Lioresal, Baclon)4-амино-3 - (пара-хлорфенил) - масляная кислота15 |  |  |  |  |

6. Пантогам

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Calcium homopantothenat, Hopaten)Кальциевая соль D - (+)-a, g-диокси-b, b-диметилбутирил-g-аминомасляной кислоты, или кальциевая соль D - (+) - гомопантотеновой кислоты |  |  |  |  |

7. Пиридитол

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Энцефабол, Biocephalin, Bonifen, Cefalogen, Cervitalin, Cogitan, Dipiridol, Enbol, Encephabol, Encefort, Enerbol, Estisol, Neurotin, Neuroxin, Piritinol, Pyrithioxin, Pyritinol, TonobreinБис - (2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-метилпиридил) - дисульфида дигидрохлорид |  |  |  |  |

8. Ацефен

(Аналукс(П), Церутил(Г), Analux, Centrophenoxine, Cerutil, Claretil, Clofenoxine, Meclofenoxati Hidrochloridum, Meclofenoxate Hidrochloride, meclon, Mexazine, Nisantol, Proseril, Ropoxyl).b-Диметил-

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| аминоэтилового эфира *пара-*хлор феноксиуксусной кислоты гидрохлорид1420 |  |  |  |  |

9. Рифатироин

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Тиролиберин)Пироглутамил-гистидил-пролинамид(трипептид) |  |  |  |  |

10. Дибунол

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Ионол, Бутилокситолуол).2,6 - Ди-трет-бутил-4-метилфенол |  |  |  |  |
|  | Нормотимические препараты |
| 1. | Li2CO3 | Лития карбонат (Lithium carbonicum) |  |  |  |

2. Лития оксибутират

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Лития g-оксибутират |  |  |  |  |

3. Карбамазепин

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Финлепсин (Г), Стазепин(П), Тегретол (Ю), Amisepin, Carbagretil, Carbazep, Carbamazepin, Finlepsin, Mazetol, Neurotol, Tegretal, Tegretol, Stazepin.5-Карбамоил-5Н-дибен (b, f) азепин1318 |  |  |  |  |

4. Вальпроевая кислота, вальпроат натрия

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Депакин, Конвулекс, Конвульсофин, Convulex, Depaken, Depakene, Depakin, Deprakine, Epilim, Ergenyl, Labazene, Orfinil, Propymal, Valporate sodium2-Пропилвалериановая кислота и ее натриевая соль |  |  |  |  |

5. Верапамил

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Верпамид, Изоптин (Ю), Финоптин, Фаликард (Г), Cordilox, Dilacoran, Falicard, Finoptin, Ikacor, Isopine, Isoptin, Manidon, Vasolan, Verpamil, Verapamilhydrochlorid.5 - [(3,4 - Диметоксифенэтил) - метиламино] - 2 - (3,4 - диметоксифенил) - 2-изопропилвалеронитрила гидрохлорид |  |  |  |  |

6. Фенигидин

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (Коринфар (Г), Адалат, Нифедипин, Adalat, Adarat, Corinfar, Nifedipinum, Nifelat, Phenigidinum, Procardia.2,6 - Диметил-4 - (2’ - нитрофенил) - 1,4 - дигидропиридин - 3,5 - дикарбоновой кислоты диметиловый эфир |  |  |  |  |

**Пирацетам (ноотропил)** имеет по химической структуре сходство с ГАМК и иногда рассматривается как производное этой аминокислоты, однако, в организме он в ГАМК не превращается и содержание ГАМК в мозге после применения пирацетама не повышается. Но в относительно больших дозах и при повторном введении пирацетам способен усиливать ГАМК-ергические тормозные процессы.

-Оксо-1 - пирролидинилацетамид (пирацетам) усиливает синтез нуклеиновых кислот и белков в организме, что приводит в конечном итоге к мощному усилению анаболизма не только в клетках нервной системы, но и в волокнах скелетной мускулатуры, клетках печени и т.д. В результате усиления синтеза белков ускоряется течение восстановительных и адаптивных реакций организма, повышается физическая работоспособность. Повышается энергетический потенциал клеток за счет усиления синтеза АТФ и повышается их устойчивость к различным неблагоприятным факторам: интоксикации, кислородному голоданию, высоким температурам и т.д. Ускоряется синтез фосфолипидов, принимающих участие в формировании клеточных мембран и нормализующих холестериновый обмен. Пирацетам оказывает благоприятное воздействие на структуру митохондрий - основных энергетических субъединиц клетки, что лежит в основе значительного повышения выносливости и аэробной производительности.

В реализации эффектов пирацетама выделяют два основных направления действия «нейропротективное» и «сосудистое». Пирацетам способствует окислительному расщеплению глюкозы по пентозофосфатному шунту, увеличивая обмен АТФ, а также уровень цАМФ. Функционирование данного шунта связано с образованием веществ. нейтрализующих свободные радикалы и препятствующих перекисному окислению липидов мембран. Препарат стимулирует активность аденилаткиназы, обеспечивая протекание анаэробного метаболизма без образования лактата. После введения препарата у больных острым ишемическим инсультом в зоне поражения и окружающей ее функционально неактивной зоне увеличивается метаболизм глюкозы, локальный мозговой кровоток, коэффициент экстракции и локальный метаболизм кислорода. Пирацетам взаимодействует с системой нейротрансмиттеров, оказывая модулирующее действие на холинергическую и аминацидергическую (аспартат, глутамат) нейротрансмиссию, что особенно важно, поскольку нарушения синаптической передачи с участием ацетилхолина и глутамата обусловливают «возрастные» нарушения памяти и других когнитивных функций [7]. Препарат также стимулирует межполушарный обмен информацией, что лежит в основе восстановления утраченных после инсульта речевых функций. Описано влияние пирацетама на вестибулярную систему за счет воздействия на механизмы передачи сигналов от источников зрительной и проприоцептивной чувствительности или влияния на вестибулярное ядро в стволе головного мозга, а также положительный эффект пирацетама в качестве противосудорожного средства. «Нейропротективное» действие пирацетама также используется при хронической алкогольной и лекарственной интоксикациях. «Сосудистое» действие препарата обусловлено снижением агрегации тромбоцитов. Увеличением деформируемости эритроцитов, снижением адгезии эритроцитов к поверхности эндотелия, уменьшением вязкости плазмы и цельной крови. Уменьшение спазма сосудов без вазодилататорного эффекта и гипотензии позволяет пирацетаму оказывать положительное влияние на мозговое кровообращение, не сопровождающееся изменением общей гемодинамики

Основными показаниями к применению пирацетама являются:

. *Нарушения мозгового кровообращения:*

· интенсивная терапия ишемического инсульта

· реабилитация после инсульта

· декомпенсация хронической недостаточности мозгового кровообращения

· острая фаза травматических поражений мозга

· коматозные состояния

. *Нарушение памяти и других высших психических функций:*

· «физиологическое» старение

· деменция

· задержка психического развития, затруднение обучения

. Речевые нарушения:

· афазия

· «дизлексия (особые трудности обучения письменной речи) у детей

. *Головокружение.*

. *Энцефалопатии:*

· алкоголизм;

· лекарственная интоксикация;

· последствия нейроинфекции;

· постгипоксические состояния.

. *В комплексной терапии при:*

· психозах, астено-депрессивных состояниях, апатических состояниях при шизофрении, депрессивных состояниях, резистентных к антидепрессантам;

· коррекции побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами.

Особенностью пирацетама, является то, что его фармакологическое действие проявляется только в условиях длительного повторного введение препарата в достаточно высоких дозах.

Основные достоинства, недостатки и лекарственное взаимодействие **пирацетама (ноотропила)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Достоинства** | **Недостатки** | **Лекарственное взаимодействие** |
| Улучшает кровообращение в ишемизированных участках, обмен веществ в мозге. Повышает устойчивость его тканей к гипоксии и токсическим воздействиям. Усиливает потенциальные нейрофизиологические возможности. Активизирует умственную деятельность (мышление, обучение, память). Восстанавливает и стабилизирует функции мозга. Улучшает настроение, внимание, память у больных и здоровых людей. Оказывает некоторое противосудорожное действие. | Повышенная возбудимость, нервозность, раздражительность, бессонница. Слабость, сонливость. Головокружение, тремор. Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Стенокардия. Препарат противопоказан при конечной стадии почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 1 года, гиперчувствительности к препарату. | В пожилом и старческом возрасте усиливает действие антиангинальных препаратов, снижает потребность в нитроглицерине, повышает эффективность антидепрессантов. Совместный прием 1,6 г пирацетама с алкоголем не влияет на концентрацию пирацетама и алкоголя в сыворотке крови. При назначении совместно с тироксином и трийодтиронином были отмечены беспокойство, раздражительность и расстройства сна. |

Уже более 20 лет пирацетам остается эффективным лекарственным средством, которое находит все более широкое применение. Появляются и новые лекарственные формы, адаптированные к состоянию больного (таб. 1). Однако, на российском рынке лекарств отсутствуют препараты второго поколения производных пирацетама: оксирацетам (Италия), анирацетам (Швейцария, Япония), прамирацетам (США). Эти препараты лучше переносятся больными и имеют более широкий спектр действия по сравнению с пирацетамом. В частности, они обладают выраженными антигипоксическими свойствами и могут применяться как для лечения различных заболеваний мозга, так и в травматологической практике. В начале 90-х годов большой интерес вызвал нефирацетам, обладающий высоким сродством к ГАМКА рецептору. Он увеличивает активность глутамат-декарбоксилазы, усиливает кругооборот ГАМК в коре больших полушарий головного мозга и обладает выраженным антиамнестическим действием.

Пирацетам вызывает быстро наступающее увеличение энергетического потенциала клетки, активирует аденилаткиназу, повышая скорость оборота аденилнуклеотидов, увеличивает активность ферментов дыхательной цепи. Уже при однократном введении препарата в дозе 100 мг/кг имеет место стимуляция синтеза РHК; в пробирочных экспериментах показано повышение скорости включения меченого лейцина в белок и меченого уридина в РHК. Показана способность препарата предотвращать характерное для старения снижение активности полирибосомального аппарата, ответственного за синтез протеина и нуклеинов. Описанные эффекты пирацетама в отношении скорости синтеза РHК могут составить одну из причин благоприятного влияния пирацетама на процессы обучения. В этом отношении определенное сходство с пирацетамом проявляет предшественник пиримидиновых нуклеотидов - оротовая кислота. Четких данных о влияниях, оказываемых на скорость синтеза белка и РHК другими ноотропами, в литературе не имеется. Однако способность значительно повышать энергетический потенциал клетки для некоторых из них изучена довольно подробно. Особый интерес в этом отношении представляют производные аповинкамовой кислоты (винкамин, кавинтон). Препараты этой группы, применяемые в клинической практике с целью избирательного улучшения мозгового кровообращения и некоторого антиагрегационного эффекта, повышают устойчивость мозга к гипоксии также за счет, непосредственного воздействия на мозговой метаболизм. При анализе патогенеза тех заболеваний, которые принято считать объектом воздействия ноотропов, становится очевидным, что значительную часть показаний к их применению составляют состояния, в развитии которых важную роль играет дефицит доставки энергетических субстратов. Роль гипоксического фактора в развитии острых нарушений кровообращения мозга совершенно очевидна. В патогенезе постепенно нарастающих органических поражений головного мозга в пожилом возрасте, которые встречаются в геронтопсихиатрии, также играет важную роль циркуляторная гипоксия; при этом наряду с атеросклерозом, поражающим все большее число церебральных сосудов, кислородная недостаточность мозга усугубляется за счет нарастания агрегации тромбоцитов, частого сочетания церебрального атеросклероза с ишемической болезнью сердца, легочной недостаточностью, склонностью к спазмированию сосудов вследствие недостаточной пластичности нервной системы.

Способность пирацетама уменьшать обусловленные гипоксическими воздействиями нарушения за счет своего биоэнергетического действия составляет основу положительного клинического эффекта пирацетама при всех этих разнообразных по происхождению состояниях. Это означает, в свою очередь, что различные модели гипоксических состояний могут быть использованы в эксперименте для прогнозирования ноотропной активности препаратов и что некоторые из соединений, проявляющих четкую и избирательную антигипоксическую активность, могут оказаться потенциальными ноотропами.

**Пантогам.** Кальциевая соль D - (+) - a, y, диокси-b-b-диметилбутирил-аминомаслянаякислота.

Пантогам (П) является производным пантотеновой и гамма-аминомасляной кислот. Фармакологические свойства пантогама являют собой симбиоз эффектов пантотеновой и гамма-аминомасляной кислот (гамма-аминомасляная кислота является тормозным медиатором ЦНС). Пантогам резко понижает основной обмен, вызывает значительную прибавку массы тела, повышает синтез ацетилхолина и как следствие мышечную силу. Под влиянием пантогама улучшается энергетический обмен, увеличиваются в размерах митохондрий, повышается общая выносливость.

Пантогам усиливает процессы торможения в ЦНС, уменьшает потребность организма в кислороде и энергетических субстратах. П усиливает синтез нуклеиновых кислот и белка, повышает содержание в организме стероидов. По анаболическому действию пантогам превосходит пантотеновую кислоту, обладая помимо анаболического, еще противосудорожным и гипотензивным свойствами.

**Фенотропил** (N-Карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон)

При приеме внутрь Фенотропил быстро всасывается, проникает в различные органы и ткани, легко проходит через гематоэнцефалический барьер, абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет 100%. Максимальная концентрация в крови достигается через час, период полувыведения составляет 3-5 часов. Фенотропил не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде (40% - с мочой, 60% - с желчью и потом).

При применении в дозах 6-750 мг/кг Фенотропил оказывает антиамнестическое действие, прямое активирующее влияние на интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, улучшает обменные процессы и регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга, восстанавливает речь и двигательную активность при их нарушении.

При применении в дозах 100-750 мг/кг повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, физическую работоспособность, скорость передачи информации между полушариями головного мозга, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность, настроение, облегчает процесс обучения, регулирует процессы активации и торможения ЦНС, оказывает анксиолитическое, противосудорожное и анорексигенное действие (при курсовом применении).

Фенотропил оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга, стимулирует окислительно-восстановительные реакции, повышает энергетический потенциал организма за счет утилизации глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. Повышает содержание норадреналина, дофамина и серотонина в мозге и не оказывает заметного влияния на спонтанную биоэлектрическую активность мозга.

Психостимулирующее действие препарата преобладает в идеаторной сфере. Умеренный психостимулирующий эффект препарата сочетается с анксиолитической активностью, улучшает настроение, оказывает некоторый анальгезирующий эффект, повышая порог болевой чувствительности.

Адаптогенное действие Фенотропила убедительно доказано в эксперименте В.И. Ахапкиной и Т.А. Ворониной, оно проявляется в повышении устойчивости организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок, при утомлении, гипокинезии и иммобилизации, а также при низких температурах.

Несомненным достоинством препарата является его способность оказывать устойчивое положительное влияние на когнитивные функции у пациентов при 10-дневном курсе применения в отличие от всех известных ноотропов (курс - 3 месяца). Однократное применение Фенотропила в дозе 100 мг в качестве корректора функционального состояния рекомендовано лицам, чья профессиональная деятельность связана с большими психическими и физическими нагрузками, а также для защиты от повреждающего действия гипоксического фактора.

На фоне приема препарата отмечается улучшение зрения (острота, яркость, расширение поля), кровоснабжение нижних конечностей. Он стимулирует выработку антител в ответ на введение антигена, что указывает на его иммуностимулирующие свойства, но в то же время он не способствует развитию гиперчувствительности немедленного типа и не изменяет аллергическую воспалительную реакцию кожи, вызванную введением чужеродного белка. При курсовом применении препарата не развивается лекарственная зависимость, толерантность, «синдром отмены».

Действие проявляется с однократной дозы, что важно при применении в экстремальных условиях. Данное лекарственное средство не обладает тератогенными, мутагенными, канцерогенными и эмбриотоксичными свойствами. Токсичность - низкая, летальная доза в остром эксперименте составляет 800 мг/кг.

Препарат Фенотропил обладает широким спектром фармакологических эффектов и по целому ряду параметров выгодно отличается от пирацетама: антиастеническое, психостимулирующее, антидепрессивное, антиагрессивное, анорексигенное действие и повышение физической работоспособности характерно для фенотропила, но не наблюдается при применении пирацетама.

Существенным преимуществом Фенотропила являются показатели скорости наступления эффекта и величины действующих доз. Фенотропил действует уже при однократном введении, а курс его применения составляет от двух недель до двух месяцев, тогда как эффект большинства других представителей группы ноотропов проявляется только после курса лечения продолжительностью от одного до 6 месяцев. Суточная доза Фенотропила составляет 0,1-0,3 г.

Таким образом, Фенотропил можно отнести к ноотропам нового поколения с уникальным спектром нейропсихотропных эффектов. Применение Фенотропила в медицинской практике позволит значительно повысить эффективность лечения и качество жизни пациентов.

**Пиритинол** состоит из двух молекул пиридоксина, соединенных дисульфидным «мостиком». Основной коферментной формой пиридоксина является пиридоксальфосфат, который наряду с другими разнообразными функциями участвует в метаболизме ГАМК. Единственный фермент синтеза ГАМК - глутаматдекарбоксилаза является пиридоксальзависимым ферментом, что может обуславливать способность препарата стимулировать образование ГАМК [I]. Действие пиритинола обеспечивает более экономичную утилизацию энергетических субстратов и последующее расходование энергии для синтеза макромолекулярных соединений (АТФ, РНК). Препарат усиливает транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер, повышает ее утилизацию в условиях, когда потребление кислорода тканями снижено, ускоряет окисление глюкозы, уменьшает избыток образования молочной и уксусной кислот в тканях мозга, повышает устойчивость ткани мозга к гипоксии, способен стабилизировать клеточные мембраны и улучшать их функциональное состояние. Пиритинол показан при широком круге психоорганических синдромов различного происхождения, сопровождающихся нарушением памяти, мышления. способности к концентрации внимания, быстрой утомляемостью, дефицитом побуждений и мотиваций, при олигофрении, энцефалопатии, ревматоидном артрите, в комплексной терапии посттравматических энцефалопатии, нарушений мозгового кровообращения нейроинфекций, интоксикаций. При этом пиритинол является одним из немногих ноотропных препаратов, обладающих значительным количеством серьезных побочных эффектов и противопоказаний (таб. 3).

Основные достоинства, недостатки и лекарственное взаимодействие пиритинола

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Достоинства | Недостатки | Лекарственное взаимодействие |
| Пиритинол (пиридитол, энербол, энцефабол) | Улучшает обменные процессы в мозговой ткани, повышает устойчивость к гипоксии, усвоение и метаболизм глюкозы, обмен нуклеиновых кислот. Активирует холинергические процессы. Стабилизирует клеточные мембраны, тормозит активность лизосомальных ферментов и появление свободных радикалов. Улучшает реологические свойства крови, кровоток и повышает доставку и утилизацию кислорода в ишемизированных зонах мозга. Способствует повышению умственной работоспособности, памяти, обучаемости. | Возможны нарушения сна, повышенная возбудимость, головная боль, головокружение, утомляемость, анорексия, диспептические нарушения, холестаз, аллергические реакции; редко - артралгии, плоский лишай, пемфигоидные кожные реакции, алопеция, стоматит, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, повышение в крови антинуклеарных антител; крайне редко - выпадение ногтей, диспное, мышечная слабость, парестезии, полимиозит, холестаз, гепатит, гематурия, аутоиммунный гипогликемический синдром. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, выраженном психомоторном возбуждении, эпилепсии, печеночной и почечной недостаточности, выраженных изменениях картины периферической крови, диффузных болезнях соединительной ткани, миастении, пузырчатке. Не следует назначать при беременности и лактации. | Увеличивает вероятносгь развития и выраженность побочных эффектов пеницилламина, препаратов золота, сульфасалазина. |

Процессы памяти тесно связаны с холинергической системой медиации. Дефицит холинергической передачи занимает одну из главных позиций в нейропатологии деменции, и в том числе болезни Альцгеймера. Для лечения этих заболеваний используют холиномиметики, которые оказывают свое действие на трех уровнях за счет: усиления синтеза ацетилхолина, воздействия на рецепторы и ингибирования ацетилхолинэстеразы.

**Деанола ацеглумат, деманол, меклофеноксат (ацефен, центрофеноксин)** в организме расщепляются с образованием диметиламиноэтанола, который является ингибитором свободных радикалов, участвует в обмене ацетилхолина, а также оказывает ноотропное и мягкое стимулирующее действие на ЦНС [4]. Для препаратов данной группы характерно антиоксидантное действие, за счет связывания свободных радикалов, стимуляции процессов тканевого обмена. Они улучшают синаптическую передачу в гипоталамической и других областях мозга, вызывают улучшение памяти, церебропротективное, антиастеническое и антидепрессивное действие.

Препараты показаны при энцефалопатиях, астено-депрессивном синдроме, алкоголизме, невротических и психосоматических расстройствах. При их применении возможны головные боли, нарушения сна, возникновение страха и тревоги, запор, снижение массы тела, зуд. Препараты противопоказаны при эпилепсии, инфекционных заболеваниях ЦНС, беременности и лактации.

К препаратам нейроаминокислот относится целый ряд известных препаратов.

**Аминалон** по химическому строению представляет собой гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), которая является важнейшим медиатором торможения в ЦНС, а также участвует в энергетическом обеспечении мозга. По клинической эффективности препарат уступает пирацетаму, но в отличие от него не дает отчетливых стимулирующих эффектов. Под влиянием ГАМК повышается эффективность тормозных ГАМК-ергических процессов. Препарат показан при хронической церебрально-сосудистой недостаточности с нарушениями памяти, внимания, речи, с развитием головокружения, головной болью, при нарушениях мозгового кровообращения, после перенесенного инсульта и травм мозга, при алкогольных энцефалопатиях, при задержке умственного развития у детей.

**Никотиноил-гамма-амино-масляная кислота (пикамилон)** сочетает свойства ГАМК и никотиновой кислоты, обладающей вазоактивными свойствами и влияет на процессы тканевого дыхания. Препарат способен оказывать как нейрометаболическое, так и сосудистое действие: снижает сопротивление сосудов, увеличивает линейную и объемную скорость мозгового кровотока, улучшает микроциркуляцию [4J. Пикамилон обладает умеренной анксиолитической активностью, способствует восстановлению психической и физической работоспособности при переутомлении. Препарат показан в определенные периоды ишемического инсульта, при вегето-сосудистой дистонии, депрессии, в комплексном лечении астенических состояний, обусловленных нейро-психическими заболеваниями или связанных с повышенными психоэмоциональными нагрузками, при черепно-мозговых травмах, нейроинфекциях, хроническом алкоголизме.

**Фенибут** является производным ГАМК и фенилэтиламина, и обладает ноотропной и транквилизирующей активностью. Препарат уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (головную боль, чувство тяжести в голове), раздражительность, эмоциональную лабильность, повышает умственную работоспособность. Фенибут показан при астеническом синдроме, тревожно-невротических состояниях, нарушениях сна, головокружении, для профилактики укачивания, при заикании и тиках у детей, в комплексной терапии алкогольной абстиненции.

**Гопантеновая кислота (пантогам)** - это наиболее мягко действующий метаболический церебропротектор с минимально выраженным стимулирующим влиянием на ЦНС. Метаболическая активность препарата предположительно обусловлена заменой фрагмента р-аланина в молекуле пантотеновой кислоты на ГАМК [I]. Препарат улучшает энергетический обмен в мозге, влияет на окислительные процессы цикла трикарбоновых кислот, который играет значительную роль в обеспечении различных видов обмена в клетке, в том числе и энергетического. Пантогам показан при нарушении интеллектуально-мнестических функций после перенесенных нейроинфекций, черепно-мозговых травм, при задержке психического развития у детей, в комплексной терапии некоторых форм эпилепсии.

**Глицин** является нейромедиатором тормозного типа действия и регулятором метаболических процессов мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие. Глициновый сайт является важным для процессов памяти структурным участком NMDA рецептора, его активация лежит в основе длительной потенциации нейронов гиппокампа, а, следовательно, и усиления синаптической передачи [З]. Глицин (как агонист глицинового сайта) оказывает улучшающее влияние на память и в эксперименте, и у человека [З]. Препарат также эффективен в качестве вспомогательного средства при эпилептических припадках. Глицин показан при стрессовых состояниях, психоэмоциоальном напряжении, повышенной возбудимости, неврозах, вегето-сосудистой дистонии, последствиях нейроинфекций, черепно-мозговой травмы, энцефалопатий, нарушениях сна, хроническом алкоголизме.

**Глутаминовая кислота** относится к нейромедиаторным аминокислотам, стимулирующим передачу возбуждения в синапсах ЦНС. Препарат нормализует обменные процессы, стимулирует окислительные процессы, способствует нейтрализации и выведению из организма аммиака, повышает устойчивость к гипоксии. Глутаминовая кислота показана при эпилепсии, психозах, реактивных состояниях с явлениями истощения, депрессиях, прогрессирующей миопатии, в педиатрии при задержке психического развития, церебральном параличе, болезни Дауна и полиомиелите.

Основные достоинства, недостатки и лекарственное взаимодействие препаратов нейроаминокислот:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Достоинства | Недостатки | Лекарственное взаимодействие |
| Гамма - аминомасляная кислота (аминалон) | Оказывает влияние на специфические ГАМК-рецепторы. Восстанавливает процессы метаболизма в головном мозге, увеличивает устойчивость к гипоксии, способствует утилизации глюкозы мозгом и удалению из него токсических продуктов обмена. Ускоряет кровоток. Улучшает память и мышление. оказывает умеренное психостимулирующее, противосудорожное, гипотензивное действие, незначительно уменьшает ЧСС. У больных с сахарным диабетом снижает уровень гликемии. | Возможны тошнота, рвота, бессонница, лабильность АД, диспепсия, повышение температуры тела, ощущение жара, одышка. Препарат противопоказан при гиперчувствительности к нему. | Усиливает действие бензодиазепинов, многих снотворных и противосу дорожных средств. |
| Гопантеновая кислота (Пантогам) | Повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода мозгом. Стимулирует анаболические процессы в нейронах. Оказывает противосудорожное действие. | Возможны аллергические реакции: ринит, конъюнктивит, кожные высыпания. | Пролонгирует действие барбитуратов. |
| Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) | Оказывает ноотропное, антиоксидантное, антигипоксическое, транквилизирующее и психостимулирующее действие. Стимулирует метаболизм в нервной ткани, усиливает энергетические процессы в мозге. Улучшает мышление, внимание, память, речь, способность к обучению. Улучшает мозговой кровоток, микроциркуляцию, снижает сопротивление мозговых сосудов, агрегацию тромбоцитов. | Возможна тошнота, головная боль, головокружение, раздражигельносгь, возбуждение, тревога, аллергические реакции. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, заболеваниях почек. | Уменьшает угнетающее влияние на ЦНС препаратов, содержащих этанол. |
| Фенибут | Оказывает ноотропное, транквилизирующее, противосудорожное и антиоксидантное действие. Уменьшает напряженность, тревогу, улучшает сон. Уменьшает проявления астении, головную боль, чувство тяжести в голове, раздражительность. Повышает умственную работоспособность, внимание и память. | Возможна сонливость при первых приемах, аллергические реакции. Препарат противопоказан при гиперчувствителыюсти, печеночной недостаточности. С осторожностью назначают пациентам с заболеваииями ЖКТ (фенибут оказывает раздражающее действие) и пациентам, работа которых требует повышенного внимания. | Усиливает эффект противопаркинсонических средств, нейролептиков, снотворных, наркозных препаратов и наркотических анальгетиков. |
| Глицин | Нормализует процессы возбуждения и торможения в ЦНС. Повышает умственную работоспособность. Устраняет депрессивные нарушения, раздражительность, нормализует сон, снижает патологическое влечение к алкоголю, предотвращает развитие алкогольного делирия и психозов. Оказывает ноотропное, противоэпилептическое, антистрессовое, седативное действие. Нормализует обмен веществ. | Противопоказан при гиперчувствительности к нему. | Снижает токсичность антиконвульсантов, нейролептиков, антидепрессантов. В сочетании со снотворными, транквилизаторами и нейролептиками суммируется эффект торможения ЦНС. |
| Глутаминовая кислота | Активирует метаболизм, способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, переносу ионов калия. Оказывает нейромедиаторное, дезинтоксикационное действие. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы. | Возможна повышенная возбудимость, рвота, диарея, анемия, лейкопения. Препарат противопоказан при лихорадочных состояниях, заболеваниях печени, почек, ЖКТ, кроветворных органов, повышенной возбудимости, бурно протекающих психотических реакциях. |  |

**Холина альфосцерат (глиатилин)** обладает холиномиметическим действием, стимулирует преимущественно центральные холинорецепторы. В организме расщепляется на холин и глицерофосфат. Субстратно обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, улучшает функции рецепторов и мембран в холинергических нейронах. Препарат активирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм ЦНС, возбуждает ретикулярную формацию. Повышает настроение, умственную деятельность, концентрацию внимания, запоминание и способность к воспроизведению полученной информации, оптимизирует познавательные и поведенческие реакции, устраняет апатию. Холина альфосцерат показан в остром периоде черепно-мозговой травмы, в восстановительном периоде после ишемического инсульта, при хронической цереброваскулярной недостаточности, деменции (альцгеймеровской, сенильной, смешаной), функциональных расстройствах ЦНС, нарушениях памяти, эмоциональной нестабильности, спутанности сознания, дезориентации, снижении мотивации, инициативности и концентрации внимания. При применении препарата возможна тошнота, рвота, аллергические реакции. Холина альфосцерат противопоказан при гиперчувствительности, беременности, кормлении грудью, в детском возрасте.

**Экстракт Гинкго Билоба (билобил, мемоплант, танакан и др.)** это стандартизированный растительный препарат, оказывающий влияние на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, микроциркуляцию. Препарат улучшает мозговое кровообращение, снабжение мозга кислородом и глюкозой, нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов мембран клеток. Гинкго Билоба воздействует на высвобождение, обратный захват, катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами. Препарат нормализует сосудистую систему, стимулирует выработку эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, уменьшает проницаемость сосудистой стенки, оказывает противоотечное действие, стабилизирует мембраны тромбоцитов и эритроцитов, обладает антиагрегантными свойствами. Препараты экстракта Гинкго Билоба показаны при расстройствах памяти, сенильной деменции, при последствиях инсульта и черепно-мозговых травм, синдроме Рейно, нарушениях периферического кровообращения, диабетической ангио- и ретинопатии, нейросенсорных нарушениях.

Основные достоинства и недостатки препаратов Гинкго Билоба

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Достоинства** | **Недостатки** |
| Экстракт Гинкго Билоба (билобил, мемоплант, танакан) | Оказывает ноотропное, антигипоксическое, антиагрегантное, ангиопротекторное и противоотечное действие. Улучшает микроциркуляцию, мозговое кровообращение. Снижает проницаемость капилляров, уменьшает количество свободных радикалов. Улучшает обмен веществ в органах и тканях, повышает содержание в клетках макроэргов, утилизацию кислорода и глюкозы. Нормализует медиаторные процессы в ЦНС. | Возможны головная боль, диспептические расстройства, аллергические реакции. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности, не рекомендуется его применение при беременности, лактации и у детей. |

**Аминалон** - препарат ГАМК. Получают синтетическим путем. ГАМК - тормозной медиатор, играющий важную роль в обменных процессах нервной ткани. Препарат стимулирует тканевое дыхание, активирует ферменты цикла Кребса, улучшает утилизацию нейронами глюкозы.

Показания к применению: сосудистые заболевания головного мозга, умственная отсталость у детей.

Побочные эффекты ноотропов: стимуляция мозга может привести к раздражительности, нарушению сна, насроения, беспокойства у детей, повышению АД, сексуальной возбудимости. Поэтому их используют курсами (по 2-3 недели).

В последние годы группа ноотропных средств существенно расширилась. Это и венгерский препарат Кавинтон (Gedeon Rihter), церебролизин и т.д.

**Кавинтон** (табл. по 0, 005; амп. 0, 5% раствора по 2 мл). Этиловый эфир аповинкаминовой кислоты (препарат алкалоида барвинка малого).

Кавинтон оказывает следующие эффекты:

) расширяет сосуды мозга;

) усиливает мозговой кровоток, улучшает кровоснабжение мозга кислородом;

) улучшает утилизацию глюкозы нейронами, способствует накоплению цАМФ, АТФ;

) снижает агрегацию тромбоцитов;

) повышает содержание катехоламинов в ЦНС.

Применяется прежде всего в неврологии при:

) неврологических и психических расстройствах, связанных с нарушениями мозгового кровообращения (инсульт, травма, склероз);

) расстройствах памяти;

) головокружениях;

) афазиях;

) гипертонической энцефалопатии;

) атеросклерозе сосудов сетчатки, т.е. в офтальмологиии и т.п.;

) понижении слуха токсического генеза.

**8. Синтез**

***Баклофен***

При обработке 4-ClC6H4COOH (1) и посредством SOCl2 образуется 4-ClC6H4COCl (2). Восстановлением (2) по Розенмунду получен 4-ClC6H4CHO (3), конденсация которого с АсCH2COOEt (4) приводит к 4-ClC6H4CH [CH(Ac) COOEt] 2 (5). При щел. гидролизе (5) образуется 4-ClC6H4CH (CH2 COOН) 2 (6), который при кипячении с Ас2О циклизуется в соответствующий ангидрид (7). Реакция (7) с конц. NH4OН приводит к

-ClC6H4CHCH2 CONНCOCH2 (8)

При обработке (8) посредством Br2 в NaOH образуется 4-ClC6H4CH (CH2 COOН) CH2NH2 (9).

Реакция 4-ClC6H4CH=C(COOEt) 2 (10) с КСN приводит к 4-ClC6H4CH(CH2COOEt) СN (11), при гидрировании которого образуется 4-ClC6H4CH (CH2 COOEt) CH2NH2 (12). К-тным гидролизом (12) превращен в 4-ClC6H4CH(CH2COOОН) CH2NH2 (13). При возгонке 4-Cl-3-BrC6H3CH(CH2COOОН) CH2NH2 (14) образуется 4 - (3-бром-4 хлорфенил)-2-пирролидон (15).

При восстановлении (15) посредством Н2 над Pd/C получена смесь 4 - (4-хлор-3-Н-фенил) - 2-пирролидона (16) и 4 - (3,4 - Н2-фенил)-2-пирролидона (17).

Кислотный гидролиз смеси (16) и (17) приводит к смеси:

4-Cl-3-Н-C6H3CH(CH2COOH) CH2NH2 (18) и 3,4 - Н2C6H3CH(CH2COOH) CH2NH2 (19).

Раствор 29,1 ммоля (27,3 мкюри) (1) в 35 мл SOCl2 кипятят 5 ч, р-ритель отгоняют, следы SOCl2 удаляют отгонкой с ГК и получают 5,3 г (2), который используют без очистки на след. стадии.

,1 ммоля (2) гидрируют в слабом токе Н2 в смеси 50 мл ксилола, 0,35г 5% Pd/BaSO4 и 0,021 мл р-ра хинолин-сера до прекращения выделения HCl (70-75С, 28 ч), Кт отфильтровывают, фильтрат упаривают и получают 6,9 г неочищ(3). К р-ру 29,1 ммоль (3) в 4 мл сп.+58,4 ммоль (4) и 1,28 мл пиперидина, выдерж-т 16 ч, прибавляют 50 мл ГК, охлаждают до 0°С и отфильтровывают (5), выход 65%, т. пл. 152-4°С.

Р-р 7,25 г. (18,9 ммоля) (5) в 50 мл диоксана прибавляют к смеси 30 мл сп. и 31 г. 50% NaOH (100°С, 3 ч), выдерживают (100°С, 1 ч), охлаждают, орг. р-ритель отгоняют, водн. р-р подкисляют 35 мл конц HCl (0°С), осадок отфильтровывают и получают 3,8 г (6), т. пл. 161-3°С.

Кипятят 3,8 г (6) в 20 мл Ас2О (1 ч), р-ритель отгоняют, остаток р-ряют в 5 мл бзл. и высаживают (7) посредством ГК (0°С), получают 3,4 г (7), т. пл. 127-129°С.

К 3,4 г (15,1 ммоля) (7) постепенно прибавляют 15 мл конц. NH4OH (0°С), нагревают (70°С, 0,5 ч), р-ритель отгоняют, остаток нагревают (185°С, 1 ч, масляная баня) и получают (8).

,1 ммоля (8) р-ряют в 16 мл воды, содержащей 0,7 г NaOH (50°С), охлаждают (10-15°С) прибавляют раствор 3,3 г NaOH в 16 мл воды, затем 1,35 мл Br2, выдерживают (20°С, 4 ч), обрабатывают углем, упаривают в вакууме до 20 мл, нейтрализуют до рН 6,5-7 разб. HCl (1:1), осадок отфильтровывают, р-ряют в 15 мл 1н. NaOH, нейтрализуют 1н. HCl до рН 6,5-7, осадок отфильтровывают, сушат в вакууме (25°С/0,01) и получают 1,55г (9) (уд. акт. 4,4 мкюри/ч); из маточного р-ра выделено дополнительное количество (9), общий выход 8,1 мкюри (30%, считая на (1). К р-ру 0,603 г. (49,6 кюри) КСN в 1 мл воды прибавляют раствор 2,32 г. (9) в 22 мл сп., нагр-т (70°С, 16 ч, N2), охлаждают (0°С), осадок отфильтровывают, к фильтрату прибавляют 1,6 мл 1н HCl и отгоняют р-ритель. Остаток растворяют в эф., пром-т водой и из орг. слоя выделяют 71,8% (11), т. кип. 140°С/0,05.

Р-р 1,63 г. (11) в смеси 11 мл сп. и 0,75 мл 10н. HCl гидрируют над 0,06г PtO2 (20°С, 7 ч), Кт отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток обрабатывают эф. и получают 1,46 г. ХГ (12), к-рый кипятят 16 ч с 17 мл 5н. HCl, охлаждают, р-ритель удаляют лиофилизацией, остаток кристаллизуют из смеси сп.-эф. и получают 1,1 г ХГ (13). Выделение и очистку (13) проводят аналогично соединению (9). Получают 19,5 мкюри (13) (39%, считая на КСN).

,5 г (14) трижды возгоняют (250°С/0,1-0,5) и получают 0,392 г. (15), т.пл. 129-32°С/бзл).

Смесь 0,275 г. (15), 0,1 г NaОAc, 0,06 г. 10% Pd/C и 10 мл EtOCH2CH2OH замораживают жидким N2, с-му вакуумируют, заполняют 190 кюри Н2, смесь гидрируют при 20°С (24 мин), избыток Н2 адсорбируют на уране, с-му продувают N2, смесь фильтруют, фильтрат подвергают лиофильной сушке. Остаток раств-т в 10 мл МеОН и вновь лиофилизуют (3 раза). Остаток р-ряют в 10 мл ЭА2 прибавляют 2 мл воды, органический слой отд-т, а водн. экстрагируют 30 мл ЭА, объединенные орг. экстракты пром-т 30 мл воды. Половину полученного раствора лиофилизуют, остаток нагревают в ампуле в 3 мл 6 н.HCl (100°С, 2,5 ч), р-ритель отгоняют и хроматографией на СГ в с-ме втор. ВuOH-AcOH-вода (67:10:23) выделяют (18) (3,2 кюри) и (19) (2,4 кюри).

Очистка (18) рехроматогрфией на СГ приводит к 2,03 кюри (18) (уд. радиоакт. 9,38 кюри / ммоль), к-рый хранят в виде р-ра в указанной смеси при пониженной температуре [15].











***Пикамилон***

ГАМК плохо проникает в мозг и для практического повышения ее уровня в мозге необходима инъекция в дозе 3 г/кг (29,1 ммоль/кг). Одним из факторов, который препятствует ГАМК проходить через биологические барьеры, является ее высокая полярность, связаная с цвиттерионной структурой этой аминокислоты, поэтому одно из направлений создания новых ноотропных средств на основе молекулы ГАМК состоит в получении ее аналогов и производных с более низкой полярностью, которые были бы способны проходить через ГЭБ и действовать на ГАМК - рецепторы. Среди различных теоретически возможных вариантов получения таких веществ был выбран путь, состоящий в химическом связывании аминогруппы ГАМК с веществами - носителями, которые являются постоянными метаболитами организма человека и хорошо проникают в мозг. В качестве таких носителей использовались природные органические кислоты, включая витамины и их предшественники, полученные при этом соединения обладали разнообразной фармакологической активностью. Выбор никотиновой кислоты в качестве носителя был сделан по следующим причинам: наличие реакционноспособной карбоксильной группы определяет возможность связывания с концевой NH2 - группой ГАМК с образованием амида, что значительно снижает основность и, как можно было ожидать, сделает молекулы менее полярной и более проницаемой для ГЭБ; никотиновая кислота обладает ценными фармакологическими свойствами, малотоксична, содержится в мозговой ткани и проникает в мозг, в то же время ее самостоятельный лечебный эффект относительно невысок. Поэтому и возникла идея сочитания никотиновой кислоты и ГАМК в одной молекуле, которое могло бы привести к веществу, проходящему через ГЭБ, с более высокой фармакологической активностью по сравнению с активностью его компонентов. Реализация такого предположения и привела к синтезу N-никотиноил-ГАМК (1), экспериментальное изчение которой и подтвердило эффективность такого подхода. Первоначальные исследования показали, что полученное вещество проникает в мозг и оказывает депримирующее влияние на центральную регуляцию мозгового кровообращения. В результате дальнейших широких исследований на основе натриевой соли никотиноил-ГАМК (2) был создан новый ноотропный препарат пикамилон.

 

**Заключение**

Необходимо отметить, что ожидаемая продолжительность жизни постоянно увеличивается, причем наиболее быстро растет часть общей популяции, которая состоит из людей старше 65 лет. Следовательно, можно ожидать, что частота заболеваний, ассоциирующихся с возрастом, таких как деменция и других, значительно возрастет, и ноотропные препараты будут все более и более востребованы. В настоящее время в России зарегистрировано около 15 лекарственных средств, отнесенных к группе ноотропов. Номенклатура отечественных ноотропных препаратов значительно меньше, чем номенклатура этой группы лекарственных средств на зарубежном рынке медикаментов, и часто не достаточна для удовлетворения потребностей медицинской практики. Кроме того, некоторые из указанных препаратов устарели (пиритинол), либо существуют их более эффективные аналоги.

В 1990-е года отмечены высокими темпами исследовательской деятельности, связанной с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся ноотропных препаратов.

Поныне продолжаются поиски базисной гипотезы действия ноотропов, способной интегрировать уже известные аспекты механизма действия ноотропных средств и определить их дальнейшую судьбу.

Ноотропные препараты являются весьма динамично развивающейся группой лекарственных средств и в России, и за рубежом. Разработкой новых ноотропных препаратов занимается около 60 ведущих фармацевтических компаний в различных странах. По оценке ежегодника Pharmaprojects, в 1995 г. на различных стадиях исследований, клинического изучения и внедрения на рынок находилось 132 ноотропных препарата, из них 79 на этапе доклинического исследования, 34 - на различных стадиях клинического изучения и 19 - на стадии регистрации и внедрения на рынок. (Следует отметить, что речь может идти об одних и тех же препаратах, зарегистрированными под различными торговыми названиями).

Актуальным является поиск новых препаратов, которые обладали бы большей фармакологической активностью и оказывали бы избирательное действие на интегративные функции головного мозга, улучшая психопатологическое состояние пациента, его умственную активность и ориентацию в повседневной жизни.

Будущее за гемодериватами крови новорожденных животных, так как в них будет наиболее полный перечень необходимых, для хорошего действия, составных компонентов.

**Литература**

1. Фармакология ноотропов: сборник трудов под редакцией А.В. Вальдмана. 1989 г. Статья «Экспериментальная психофармакология ноотропов, Т.А. Воронина»

2. Максимович Я.Б, Гайденко А.И, Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств, - К.: 1988 г.

. Мосолов С.Н, Основы психофармакотерапии, - М.: 1996 г.

. Машковский М.Д, Лекарственные средства, - М.: 2000 г. Часть 1.

. Гусев Е.И, Дробышева Н.А, Никифоров А.С, Лекарственные средства в неврологии, - М.:1998 г.

. Лоуренс Д. Р, Бенитт П.Н, Клиническая фармакология, - М.: 1991 г. Том 2.

. Фармакологія под. ред. І. С. Чекмана, К.:Вища школа, 2001.

. В.П. Шамшин, В.Г. Воронин, Синтез карбамазепина и его антиалкогольное действие // Химико-фармацевтический журнал. - 1987, - т. 21, - №6. - с 711-716.

. А.Г. Байчиков, М.В. Рубцов, Синтетические химико-фармацевтические препараты, - М.: Медицина, 1971. (Баклофена).Kung W., Faigle J.W.,» J. Labelled Compounds and Radiopharm.», 1983, 20, №2, 213 - 231

10. Акопян В.П., Едигарова Л.В. Влияние ГАМК-ергических средств на баланс электролитов в условиях гипокинезии // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т 5

11. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. - СПб., 2001.

12. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. - Волгоград, 1990. - 368 с.

. Мосолов С.Н. Современные тенденции развития психофармакологии // Журнал неврологии и психиатрии. - 1998. - №5. - С. 12-19.

. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериго Н.Н. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000.

15. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил / Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2004.

. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. 2005. №13.

. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил / Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», М., 2004. С. 70-71.

. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А., Коваленко С.И. // Фундаментальные проблемы фармакологии. Сборник трудов II съезда Российского научного общества фармакологов. Москва, 2003. C. 63-64.

. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиниеская фармакология. 1998. Т. 61. №4. С. 3-9.

. Кригер Д. // Журнал неврологии и психиатрии. 2002. №3. С. 2-14.

21. Gustov A.A., Smirnov A.A., Korshunova Iu.A., Andrianova EV. Phenotropil in the treatment of vascular encephalopathy // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2006; 106 (3):52-3.

. Gerasimova M.M., Chichanovskaia L.V., Slezkina L.A. The clinical and immunological aspects of the effects of phenotropil on consequences of stroke // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2005; 105 (5):6314.

. Savchenko A. Iu., Zakharova N.S., Stepanov I.N. The phenotropil treatment of the consequences of brain organic lesions // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2005; 105 (12):22-6.

24. Андреев Б.В. Ноотропные средства // Мир Медицины. - №8. - 1998. - С. 25-28

25. Варпаховская И. Состояние производства и разработок ноотропных препаратов за рубежом и в России // Ремедиум. - №7. - 1997. - С. 3-8

. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - №4. - 1998. - С. 3-9