

Ноотропы:
плацебо, пищевые добавки,
препараты без доказанной эффективности
или лекарственные препараты, улучшающие когнитивное функционирование?

British National Formulary, 59, 2010

4.9.3 Drugs used in essential tremor, chorea, tics, and related disorders

PIRACETAM

Indications. Adjunctive treatment of cortical myoclonus

Cautions. Avoid abrupt withdrawal; elderly; haemostasis, major surgery, or severe haemorrhage

Contra-indications. Cerebral haemorrhage

Hepatic impairment. Avoid

Renal impairment. Use two-thirds of normal dose

Pregnancy. Avoid

Breast-feeding. Avoid

Side-effects. Weight gain, nervousness, hyperkinesia; drowsiness, depression, asthenia; abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea, headache, anxiety, confusion, hallucination, vertigo, ataxia, insomnia, and rash

Dose. Initially 7.2 g daily in 2-3 divided doses, increased according to response by 4.8 g daily every 3-4 days to max 20 g daily

Child. Under 16 years not recommended

Ноотропы:
плацебо, пищевые добавки,
препараты без доказанной эффективности
или лекарственные препараты, улучшающие когнитивное функционирование?

Лекарственные средства, 3, 2006

Клинико-фармакологическая статья «Пирацетам» (выборочно)

Показания к применению. Сосудистые заболевания головного мозга с явлениями хронической цереброваскулярной недостаточности, головокружение, головная боль, невротический с-м, астенодепрессивный с-м, **кортикальная миоклония**, абстинентный алкогольный с-м, хронический алкоголизм, абстинентный морфинный с-м, серповидно-клеточная анемия, вялоапатические дефектные состояния при шизофрении

Противопоказания. **Геморрагический инсульт**, тяжелая почечная недостаточность, ажитированная депрессия, хорея Гентингтона, детский возраст до 1 года

Беременность. **Не применять!**

Кормление грудью. **Не применять!**

Побочные эффекты. **Нервозность, возбуждение, раздражительность, тревожность, нарушение сна, головная боль, тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, увеличение веса, тремор, судороги, экстрапирамидные нарушения, повышение либидо**

Резюме и дополнительные сведения. **Избегать резкой отмены препарата**, постоянный контроль функции почек, не представлен в Фармакопее США

333 клинических испытания с 1972 года

Плацебо-эффект при назначении ноотропов



Ноотропы:
плацебо, пищевые добавки,
препараты без доказанной эффективности
или лекарственные препараты, улучшающие когнитивное функционирование?



Классы доказанности терапевтической эффективности нейропротекторов, зарегистрированных в России

(Б.С.Виленский. Принципы доказательной медицины применительно к назначению нейропротективной терапии при ишемическом инсульте, 2010 (с дополнениями))

Уровень достоверности	Нейропротекторы
А. Высокая достоверность. Крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РКИ). Мета-анализ крупных РКИ	Церебролизин, глиатилин, кортексин, цитиколин, семакс, глицин, эмоксипин, эбселен
В. Умеренная достоверность. Основана на результатах одного или нескольких независимых РКИ	Мексидол, пикамилон, пирацетам
С. Ограниченная достоверность. Основана на результатах одного или нескольких КИ, не удовлетворяющих критериям качества, например, КИ без рандомизации	Пиридитол (энцефабол)
Д. Неопределенная достоверность. Мнения экспертов, единичные клинические наблюдения	Инстенон, актовегин

Определения

- Ноотропы - вещества, стимулирующие обучение и память, защищающие мозг от повреждающего действия физических и химических факторов, улучшающие кортикально-субкортикальные связи, обладающие некоторыми побочными эффектами и чрезвычайно низкой токсичностью (С. Е. Giurgea, 1972)
- Ноотропные вещества - это психоаналептики, стимулирующие умственную и интеллектуальную деятельность, повышающие интегративные функции мозга, средства, улучшающие память и обучение. **Ноотропы - это не только лекарства для больных, но и лекарства для здоровых** (Г.В.Ковалев, 1990)
- Ноотропная активность - способность психотропных средств **устранять нарушения познавательной деятельности, возникающие при различных поражениях головного мозга, или - в иной трактовке - ликвидировать проявления органической умственной недостаточности.** Основными слагаемыми терапевтического действия являются улучшение памяти и обучения, восприятия и внимания (Э.Б.Арушанян, 2004)
- Ноотропы - вещества, оказывающие положительное влияние на ухудшение когнитивных функций **органического происхождения** или функционирование нервной системы (Dorland's Medical Dictionary)
- Nootropics, cognitive enhancers, memory enhancers, smart drugs

Когнитивные функции



Когнитивные функции - наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется познание окружающего и целенаправленное взаимодействие с ним.

Процесс когнитивного функционирования состоит из четырех взаимодействующих компонентов: восприятия информации (гнозис); обработки и анализа информации (произвольное внимание, обобщение, формально-логические операции, установление ассоциативных связей, вынесение умозаключений); запоминания и хранения информации (память); обмена информацией и осуществления программы действий (речь и праксис).

Классификация ноотропов

(Э.Б.Арушанян. Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга, 2004)

Производные пирролидона или рацетамы	Пирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам, нефирацетам
Препараты синаптотропного действия	Холиномиметики: антихолинэстеразные соединения (физостигмин, ривостигмин, донепезил) и прекурсоры медиатора (холин, цитокилин, глитимин)
	ГАМК-ергические вещ-ва: гаммалон, пантогам, пикамилон, фенибут, натрия оксибутират
	Глутаматергические препараты: глутаминовая кислота, избирательные стимуляторы глицинового сайта – глицин, блокаторы NMDA-рецепторов (мемантин)
	Дофаминомиметики: леводопа, мидантан, селегилин
Нейропротекторы	Блокаторы кальциевых каналов: нимодипин, циннаризин
	Антиоксиданты (мексидол), стабилизаторы мембран (фосфати-дилсерин, ацетил-L-карнитин, Ginkgo biloba)
Церебральные вазодилататоры	Винпоцетин, винкамин, ницерголин, пентоксифиллин, ксантинола никотинат
Нейропептиды, гормоны и гормоноподобные с-ва	Церебролизин, вазопрессин и аналоги, ноопепт, препараты АКТГ (семакс), тиролиберин и его производные, препараты щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин), яичников (эстрогены), мелатонин

Радикалы клинического действия нейрометаболических церебропротекторов (А.И.Нисс, 1984)

Клиническое действие	Мишень
Психостимулирующее	Апатия, гипобулия, аспонтанность, бедность побуждений, психическая инертность, интеллектуальная заторможенность
Антиастеническое	Слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении
Седативное (транквилизирующее)	Раздражительность, возбудимость
Антидепрессивное	Сниженное настроение
Повышающее уровень бодрствования, сознания	Оглушенность, сопор, кома, делирий, спутанность
Антиэпилептическое	Пароксизмальная активность
Ноотропное	Задержка развития, нарушение высших корковых функций, уровень суждений и критических возможностей
Мнемотропное	Память, обучаемость
Адаптогенное	Толерантность к различным экзогенным факторам, в т.ч. к медикаментам
Вазовегетативное	Головные боли, головокружения, вегетативная неустойчивость
Антипаркинсоническое	Экстрапирамидные паркинсонические расстройства (гипокинетно-гипертонический синдром)
Антидискинетическое	Экстрапирамидные дискинетические расстройства

Радикалы клинического действия нейрометаболических церебропротекторов (А.И.Нисс, 1990)

- «Степень универсальности перечисленных параметров неодинакова. Так, психостимулирующее, антиастеническое, повышающее уровень сознания, адаптогенное виды действия ... присущи всем представителям выделяемого класса препаратов, то остальные эффекты более избирательны, индивидуальны. К группе избирательных эффектов относится и ноотропный».
- «... адресация терапевтического эффекта нейрометаболических церебропротекторов: это церебрально-органическое поражение, независимо от уровня дезорганизации психической деятельности».
- «Круг показаний к их применению... гораздо шире, но именно при органической недостаточности мозга действие этих препаратов является патогенетическим».

Разделение ноотропов на «когнитивные усилители» и «нейропротекторы» (Т.А.Воронина, С.Б.Середенин, 1998)

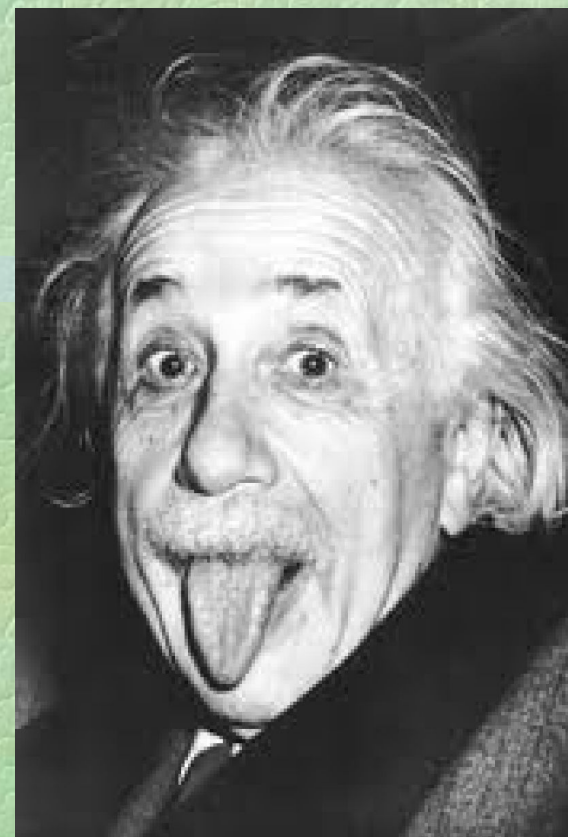
Ноотропы с доминирующим мнестическим эффектом: «когнитивные усилители»	Название препарата
Производные пирролидона (рацетамы)	Пирацетам, анирацетам, прамирацетам, оксирацетам, этирацетам, нефирацетам
Усиливающие синтез и выброс ацетилхолина	Глиатилин (холина хлорид), лецетин
Агонисты холинэргических рецепторов	Оксотреморин, бетанехол
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	Физостигмин, галантамин, амиридин, такрин
Нейропептиды и их аналоги	АКТГ и его фрагменты (семакс), соматостатин, вазопрессин и его аналоги, тиролиберин и его аналоги, нейропептид Y, субстанция P, холецистокинин-8 (ГБ 115)
ВАК-эргические	Глутаминовая кислота, мемантин, милацемид, глицин, D-циклосерин, нооглютил

Разделение ноотропов на «когнитивные усилители» и «нейропротекторы» (Т.А.Воронина, С.Б.Середенин, 1998)

Группа ноотропов смешанного типа: «нейропротекторы»	Название препарата
Активаторы метаболизма мозга	Ацетил-L-карнитин, фосфатидилсерин, эфиры гомопантотеновой кислоты, производные пентоксифиллина и др.
Церебральные вазодилататоры	Винкамин, винпоцетин, ницерголин, винконат, виндебутол и др.
Антагонисты кальция	Нимодипин, циннаризин, флунаризин
Антиоксиданты	Мексидол, дибунол, эксифон, пиритинол, меклофеноксат, атеровит и др.
ГАМК-ергические	Гаммалон, пантогам, пикамилон, никотинамид, фенибут, фенотропил, натрия оксибутират и др.
Разные	Этимизол, оротовая кислота, оксиметацил, беглимин, жень-шень, лимонник и др.

Какие нарушения должны устранять «когнитивные усилители» ?

Когнитивные нарушения - это ухудшение когнитивного функционирования по сравнению с индивидуальной нормой



Развитие эффектов ноотропов в зависимости от времени

- Быстрый стимулирующий эффект (пирацетам, фенотропил, пиритинол)
- Быстрый седативный эффект (пикамилон, пантогам, фенибут, натрия оксибутират, циннаризин)
- Медленный эффект. Собственно ноотропный эффект «когнитивных усилителей». Развивается через недели и месяцы систематического приема. Значение имеет курсовая доза препарата.

Компоненты ноотропного действия

Антиишемиче
ский

Антигипокси
ческий

Антиоксида
нтный

Нейротрофич
еский

Холинополит
ивный

Нейропептид
ный

ГАМК-
ергический

ВАК-
ергический



Антиишемический эффект ноотропов

- Антиишемическое действие ноотропов - основное действие
 - Почему?
- Выраженная зависимость нейронов ЦНС от состояния церебрального кровотока. Утилизация до 95 % всего потребляемого организмом кислорода
- Каждая форма ВНД связана с расширением церебральных сосудов и усилением кровотока. Постепенное формирование когнитивных навыков, процесса обучения идет по пути превращения относительно генерализованных сосудистых реакций в более локальную, ограниченную небольшими популяциями нейронов, рабочую гиперемия
- Большое число вазоактивных агентов: нейромедиаторы (катехоламины, ацетилхолин, серотонин, глутамат, ГАМК), нейропептиды (субстанция Р, нейропептид Y), гормоны (возопрессин, кортикостероиды, половые гормоны), простагландины, цитокины, электролиты (ионы кальция, калия, магния, натрия)
- Реологические свойства крови: хорошая текучесть, невысокая вязкость, степень агрегации тромбоцитов и эритроцитов

Реализация антиишемического действия

- Прямая вазодилатация - расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки и восстановление кровообращения в ишемизированных областях. Ограниченный круг препаратов: ГАМК и производные (аминалон, пикамилон), производные пурина (пентоксифиллин) и никотиновой кислоты (ксантинола никотинат), алкалоиды спорыньи (ницерголин) и барвинка (винпоцетин), блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин)
- Вторичная вазодилатация - рабочая гиперемия мозговых структур и областей мозга у препаратов без прямого вазодилатирующего действия, оказывающие ноотропный эффект по своим механизмам, который всегда сопровождается усилением мозгового кровотока вторичного происхождения.

Механизмы реализации антиишемического действия и фармакологические эффекты некоторых вазодилататоров

Название препарата	Механизм действия	Фармакологические эффекты
Циннаризин	Блокада медленных Са каналов, уменьшение поступления Са в клетку, снижение тонуса гладкой мускулатуры артериол	Дилатация церебральных сосудов без значимого влияния на АД, уменьшение реакции сосудов на сосудосуживающие в-ва, повышение эластичности мембран эритроцитов и их способности к деформации, снижение вязкости крови
Винпоцетин	Прямое релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру церебральных сосудов, активация аденилатциклазы, увеличение содержания цАМФ и АТФ,	Расширение церебральных сосудов с незначительным снижением АД, улучшение снабжения мозга кислородом и глюкозой, уменьшение агрегации тромбоцитов, снижение вязкости крови, увеличение деформируемости эритроцитов
Пикамилон	Релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру церебральных сосудов, стимуляция окислительно-востановительных процессов в ЦНС	Дилатация церебральных сосудов, увеличение скорости мозгового кровотока, уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение микроциркуляции

Реализация антиишемического действия некоторых ноотропов при механизме вторичной вазодилатации

- Рацетамы: уменьшение агрегации эритроцитов и повышение их деформируемости, улучшение реологических свойств крови и её текучести
- Антихолинэстеразные препараты: назначение донепезила и ривастигмина при болезни Альцгеймера приводило к усилению кровотока в лобной и височной долях по данным ПЭТ
- Дофаминомиметики: назначение леводопы при паркинсонизме сопровождалось усилением мозгового кровообращения в префронтальной области по данным ПЭТ
- Гормональные препараты: вызывают рабочую гиперемия производное АКТГ (семакс), тиролиберин, половые гормоны (тестостерон, эстрадиол)

Общие показания к применению ноотропов с прямым вазодилатирующим действием

- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (инсульт, деменция, церебральный атеросклероз, транзиторная ишемия)
- Гипертоническая, дисциркуляторная, посттравматическая энцефалопатия
- Сосудистые заболевания сетчатки и глаз
- Нарушение периферического кровообращения (пентоксифиллин, циннаризин, ницерголин)
- Снижение слуха сосудистого генеза
- Болезнь Меньера

Уровень достоверности показаний к применению некоторых ноотропов с прямым вазодилатирующим действием (Лекарственные средства. Вып.3, 2006)

Винпоцетин

- Острое нарушение мозгового кровообращения: эффективность не доказана (А)
- Хроническое нарушение мозгового кровообращения (транзиторная ишемия, инсульт, состояние после инсульта, гипертоническая энцефалопатия): (С)
- Посттравматическая энцефалопатия: (D)
- Деменция: эффективность не доказана (А)
- Неврологические и психические нарушения при церебро-васкулярной недостаточности (афазия, апраксия, головокружение, нарушения памяти, головная боль): (В)
- Вазовегетативная симптоматика при климаксе: (D)
- Сосудистые заболевания глаз: (D)
- Снижение остроты слуха сосудистого генеза, старческая тугоухость, болезнь Меньера, шум в ушах, головокружение лабиринтного генеза: (D)

Уровень достоверности показаний к применению некоторых ноотропов с прямым вазодилатирующим действием (Лекарственные средства. Вып.3, 2006)

Циннаризин

- Ишемический и геморрагический инсульт : (D)
- Состояние после ишемического инсульта: (C)
- Дисциркуляторная энцефалопатия: (B)
- Сенильная деменция, снижение и потеря памяти: (D)
- Болезнь Меньера, шум в ушах: (B)
- Головокружения, мигрень (профилактика приступов): (C)
- Нистагм, тошнота и рвота лабиринтного генеза: (D)
- Нарушение периферического кровообращения (облитерирующий атеросклероз, облитерирующий тромбангиит, диабетическая ангиопатия, тромбофлебит, парестезии, ночные спазмы и похолодание конечностей, перемежающаяся хромота):
эффективность не доказана (B)

Ограничения и противопоказания для назначения ноотропов с прямым вазодилатирующим действием

- Неэффективность при тяжелых атеросклеротических поражениях церебральных сосудов
- Наличие локальных ишемических очагов и возможность развития «феномена обкрадывания» (исключение - винпоцетин)
- Ранние сроки ЧМТ и геморрагического инсульта
- Болезнь и синдром Паркинсона различной этиологии (циннаризин)

Антигипоксическая активность ноотропов

- Гипоксия - универсальный патологический процесс при котором развивается несоответствие между потребностью ткани в кислороде и его доставкой
- Антигипоксической активностью обладают ограниченное число ноотропных средств (пирацетам, мексидол, нооглютил)
- Существуют ноотропы, не обладающие антигипоксической активностью. Так, ноотропное и антиамнестическое действие было подтверждено у пептидного соединения ноопепт
- Вещества, обладающие антигипоксической активностью, выделены в отдельный класс препаратов-антигипоксантов (гутимин, амтизол, предуктал, милдронат, натрия оксибутират, реамберин, карнитин, мексидол и др.), среди которых только мексидол относится ещё и к ноотропам

Влияние гипоксии на нейроны ЦНС

Биохимические последствия гипоксии	Физиологические нарушения
<p>Недостаточность митохондриального окислительного фосфорилирования v</p> <p>Дефицит АТФ и креатинфосфата v</p> <p>Подавление энергозависимых процессов (синтез белка и фосфолипидов) v</p> <p>Блокада энергозависимых «выкачивающих» Са насосов</p>	<p>Дефицит энергии Нарушение рецепторной функции мембран.</p> <p>Уменьшение размеров пресинаптических окончаний, уменьшение количества синаптических пузырьков и рецепторов. Разрушение синаптических структур и нарушение синаптической передачи. Накопление Са в цитоплазме и гипервозбудимость нейронов.</p>
<p>Нарушение фосфорилирования мембранных белков и липидов v</p> <p>Усиление процессов перекисного окисления липидов</p>	<p>Нарушение барьерной функции мембран с повышением их проницаемости и нарушением целостности нейронов</p>

Механизмы реализации антигипоксического действия ноотропов (Э. Б. Арушанян. Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга, 2004)

Механизм	Препараты
Снижение потребности нейронов в кислороде за счет усиления окислительных и анаэробных превращений углеводов	Рацетамы, ацетил-L-карнитин, экстракты Гинкго Билоба
Снижение потребности нейронов в кислороде за счет постепенного увеличения энергоресурсов нейронов вследствие устойчивого ресинтеза макроэргических соединений	Препараты женьшеня, левзеи, элеутерококка
Снижение потребности нейронов в кислороде за счет окисления янтарной кислоты и её использования в качестве дополнительного источника макроэргических соединений	ГАМКергические, мексидол
Устранение циркуляторной гипоксии и усиление доставки кислорода в ишемизированный участок	Ноотропы-вазодилататоры
Устранение последствий СРПОЛ	Мексидол, ноотропы-антиоксиданты

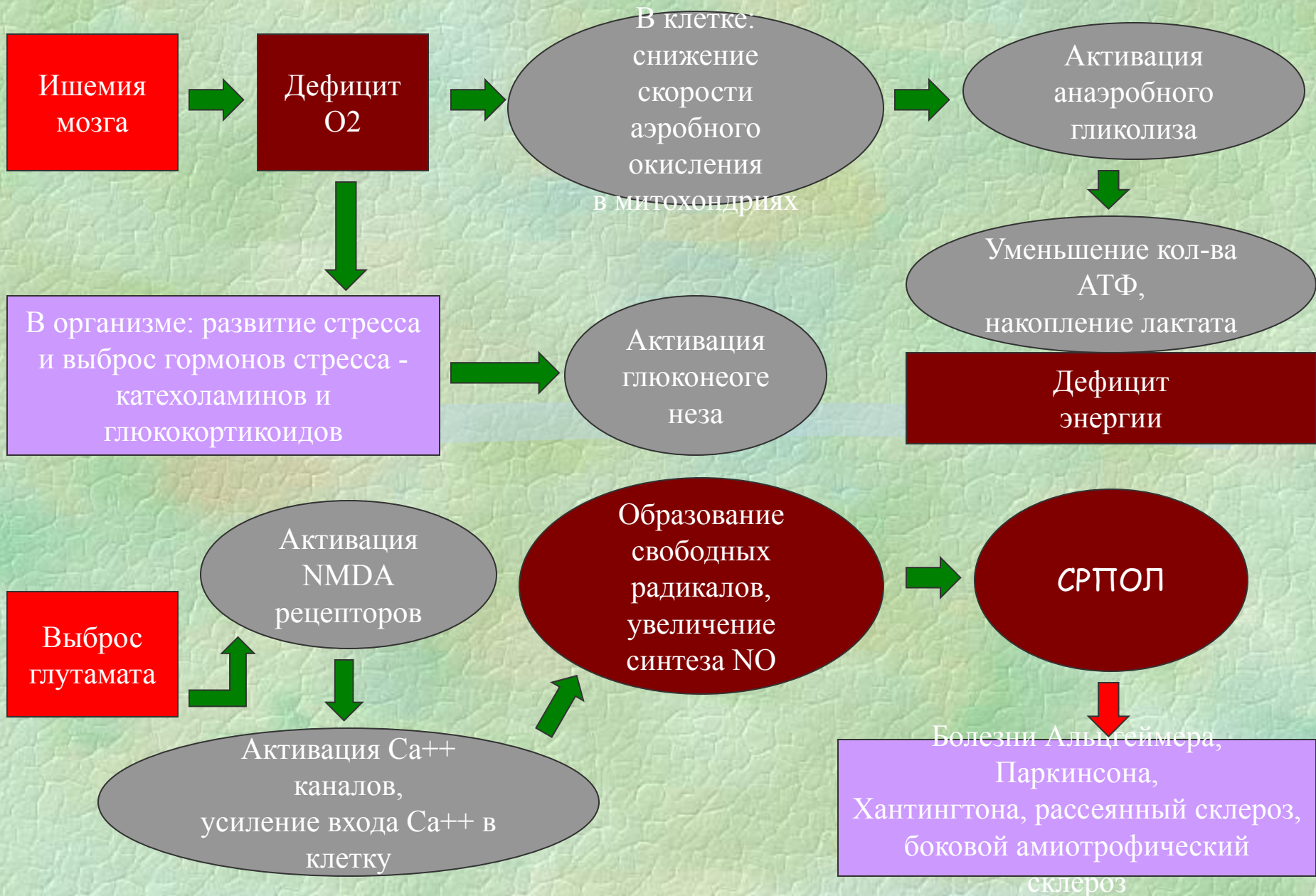
Мексидол: ноотроп, антигипоксикант и антиоксидант

- **Механизм действия:** усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза, увеличение АТФ и креатинфосфата, модуляция рецепторных комплексов (ГАМК, бензодиазепинового, ацетилхолинового), улучшение синаптической передачи, ингибирование свободнорадикальных процессов
- **Фармакологические эффекты:** антигипоксический, антиоксидантный, мембранопротекторный, ноотропный, анксиолитический, противоэпилептический, стресспротекторный (повышает резистентность организма к воздействию повреждающих факторов: шок, ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотиками)
- **Показания к применению:** психоорганический синдром, дисциркуляторная энцефалопатия, черепно-мозговые травмы, интеллектуально-мнестические нарушения различного генеза (в том числе, нарушения памяти у лиц пожилого возраста), абстинентный синдром

Оксидативный стресс и липиды ЦНС

- Липиды являются и структурными компонентами ЦНС, и соединениями, обеспечивающие её функциональную активность
- Нервная ткань характеризуется высоким содержанием и гетерогенностью липидов. На их долю приходится до 50% сухой массы нервной ткани
- Ненасыщенные связи липидов ЦНС являются субстратом для активного протекания реакций их перекисного окисления с образованием свободных радикалов
- Образование свободных радикалов(супероксидный радикал O_2^- , гидроксильный радикал OH , пероксид (перекись) водорода, окись азота) происходит при нормальном тканевом дыхании и выполняет функцию защиты, уничтожая собственные дефектные клетки, запуская процесс апоптоза
- В норме - 95% потребляемого клеткой O_2 в процессе окислительного фосфорилирования восстанавливается до воды и только из 5% O_2 образуются свободные радикалы (реактивные или активные формы кислорода)
- Оксидативный стресс возникает в результате повышенного образования свободных радикалов и пероксидов, когда они приобретают токсические свойства и вызывают гибель нейронов при старении, инсультах, атеросклерозе, нейродегенеративных и ослабляющих процессах
- ЦНС обладает повышенной чувствительностью к действию оксидативного стресса, поскольку активность ферментов антиоксидантной защиты ЦНС значительно ниже, чем в других тканях организма

Основные звенья ишемического и глутамат-кальциевого каскадов



Антиоксидантная защита и антиоксиданты: ферментные, естественные, лекарственные

- Антиоксиданты - антиокислители, ингибирующие процессы окисления
- Начальный этап антиоксидантной защиты: предотвращение образования токсичных радикалов (супероксиддисмутаза; каталаза, разлагающая пероксид водорода на H_2O и O_2)
- Второй этап антиоксидантной защиты запускается если токсичные радикалы уже спровоцировали реакции ПЛОЛ (неферментные естественные антиоксиданты: глутатион, токоферол, аскорбиновая кислота, ретинол, мелатонин)
- Третий этап: глутатионпероксидаза утилизирует пероксид водорода, глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион
- Экзогенные антиоксиданты: ликопин томатов, флавоноиды зеленого чая, красного вина, облепихи; танины кофе и какао; лекарственные препараты

Ноотропы с антиоксидантным действием

Группа	Препарат	Антиоксидантное действие	Эффективность
Производные оксипиридина	Эмоксипин мексидол	Активация СОД, каталазы, глутатионпероксидазы	Устранение когнитивного дефицита в постишемический период
Производные селена	Неоселен эбселен	Увеличение активности глутатионпероксидазы, ингибирование ПОЛ	Уменьшение амнестических явлений, увеличение кол-ва выживших нейронов в ишемизированном мозге
Гормоны	Мелатонин	«Ловушка» свободных радикалов, ингибирование оксиси азота и пероксидного радикала; активация СОД, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы	Устранение мнестических нарушений
Растительные препараты	Гинкго Билоба	«Ловушка» оксиси азота, ингибирование NO-синтазы	Устранение мнестических нарушений
Нейропептиды	Семакс	Активация синтеза СОД, торможение ПОЛ в ишемизированном мозге	Устранение мнестических нарушений

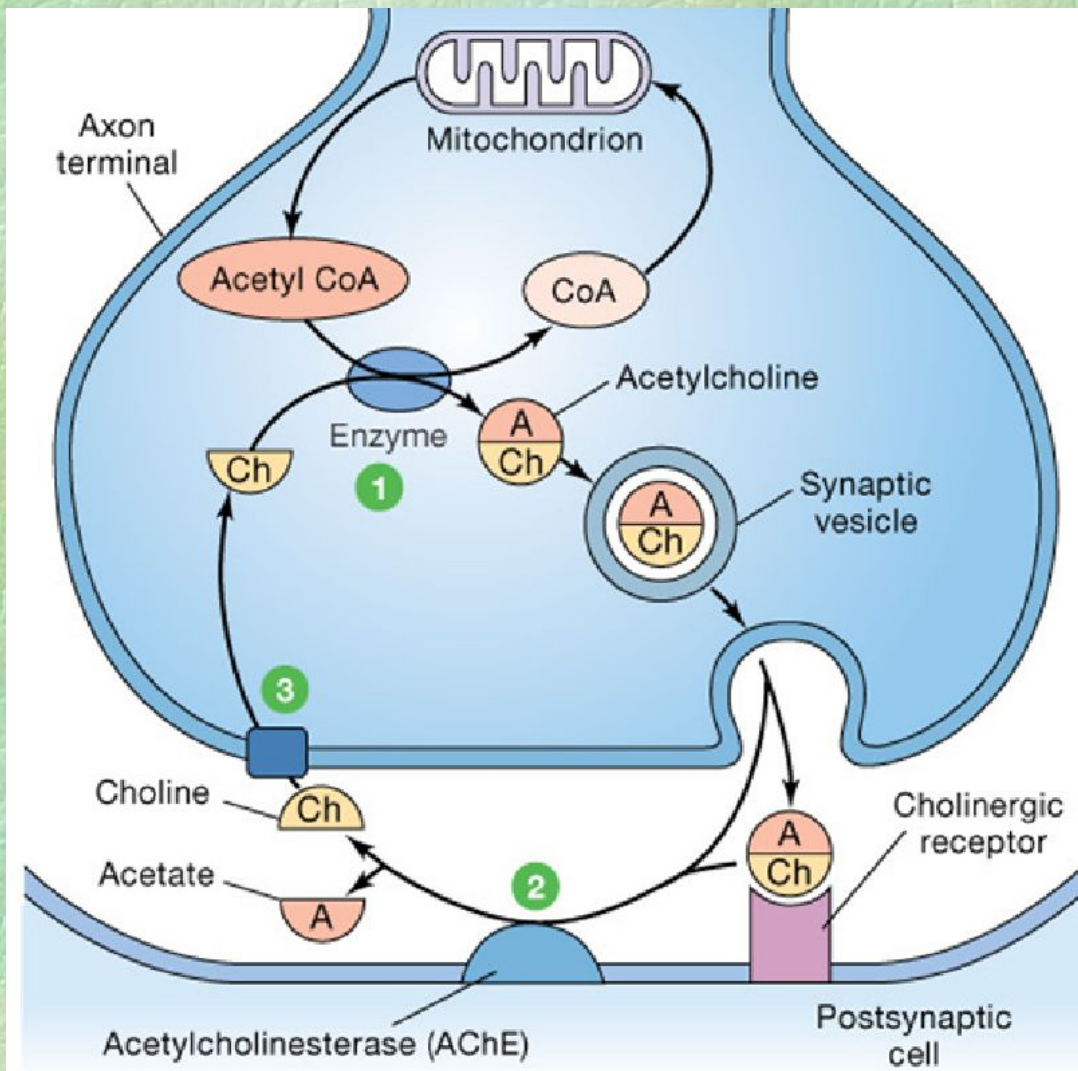
Семакс: ноотроп с антиоксидантным действием

- **Структура:** синтетический аналог фрагмента АКТГ (4-10), без гормональной активности
- **Фармакологические эффекты:** ноотропный, антигипоксический, антиоксидантный, антиастенический, нейротрофический (активация синтеза регуляторов роста и дифференцировки нервной ткани)
- **Когнитивные эффекты:** усиление избирательного внимания при обучении и анализе информации, улучшение консолидации памятного следа, облегчение концентрации внимания при психическом утомлении
- **Показания к применению:** интеллектуально-мнестические нарушения при сосудистых поражениях мозга и черепно-мозговых травмах; постнаркозные расстройства; астено-невротический с-м различного генеза; острый ишемический инсульт
- **Противопоказания:** острые психотические состояния; тревожные расстройства
- **Побочные эффекты:** возбуждение, бессоница, повышение АД
- **Лекарственная форма:** капли назальные

Когнитивное функционирование и ацетилхолин



Синтез и деградация ацетилхолина



1 Acetylcholine (ACh) is made from choline and acetyl CoA.

2 In the synaptic cleft ACh is rapidly broken down by the enzyme **acetylcholinesterase**.

3 Choline is transported back into the axon terminal and is used to make more ACh.

Локализация м- и н-холинорецепторов

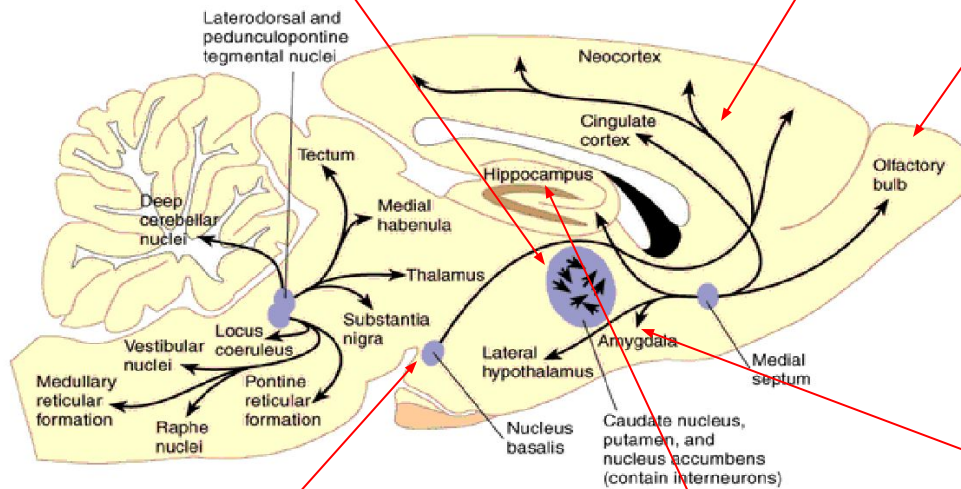
Общая локализация	Распределение по холинорецепторам	
	м-холинорецепторы	н-холинорецепторы
Соматические двигательные нервы и их синапсы в поперечнополосатых мышцах	Все органы, получающие постганглионарные парасимпатические волокна (сердце, бронхи, пищеварительный аппарат, железы, сосуды, глаза)	Клетки парасимпатических и симпатических узлов
Все симпатические и парасимпатические преганглионарные волокна и их синапсы в узлах автономной нервной системы	Потовые железы и гладкомышечные клетки сосудов скелетных мышц, получающие симпатическую иннервацию	Произвольные мышцы (скелетные, голосовых связок)
Симпатические волокна и их синапсы на клетках мозгового вещества надпочечных желез, потовых желез, части гладкомышечных элементов сосудов, скелетных мышц	В центральной нервной системе в области подкорковых ядер, промежуточного и среднего мозга	Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечных желез
Все постганглионарные волокна парасимпатических нервов и их синапсы в иннервируемых органах		В центральной нервной системе в области коры большого мозга, продолговатого мозга, спинного мозга
В центральной нервной системе, спинном мозгу		Хеморецепторы сосудов (сонных синусов)

Холинергические проекции головного мозга

Полосатое тело:
процессы восприятия и внимания

Мощные восходящие проекции
от базального ядра Мейнерта к коре:
регуляция когнитивных процессов

► Schematic Midsagittal Section of a Rat Brain, Showing the Locations of the Most Important Groups of Acetylcholinergic Neurons and the Distribution of Their Axons and Terminal Buttons



Bulbus olfactorius: проекции в неокортекс и гиппокамп. Экспериментальное удаление ведёт к накоплению β -амилоида в неокортексе и гиппокампе, нарушению пространственной памяти и ориентации, нарушению ассоциативной деятельности, вызывая когнитивный дефицит. Характерный симптом: на ранних стадиях БА нарушается восприятие запахов.

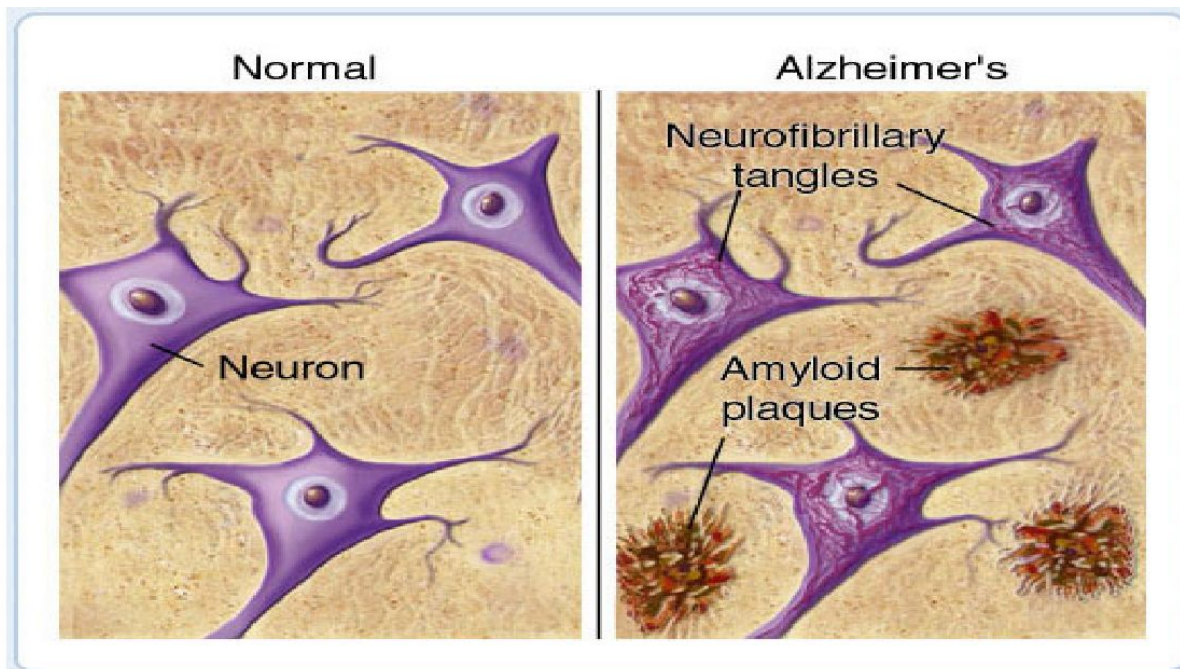
Амигдальные ядра: эмоциональный контроль процессов памяти. Здесь холинергические нейроны участвуют в когнитивных процессах не изолированно, а в тесном сотрудничестве с другими нейромедиаторными системами: контакты с адрен-, серотонин-, ГАМК- и ВАКергической системами.

Гибель нейронов базального ядра Мейнерта уже на ранних стадиях БА

Синергичное действие холинергической и ВАК-ергической систем. Пространственная память. Извлечение памятного следа. Консолидация памяти: перевод кратковременной в долговременную. С-м Корсакова, фиксационная амнезия

Болезнь Альцгеймера

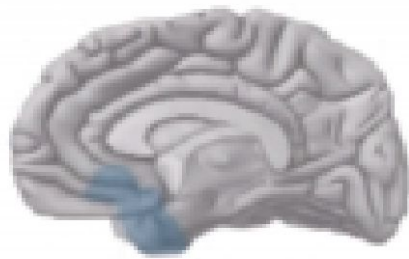
- БА представляет собой наиболее распространенную форму первичных дегенеративных деменций позднего возраста, которая характеризуется постепенным малозаметным началом, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом, а также типичным набором нейропатологических признаков и низкой курябельностью
- Самая старая этиологическая гипотеза БА - холинергическая. В дальнейшем была предложена «амилоидная гипотеза» БА, рассматривающая отложение β -амилоидных (сенильных) бляшек в тканях мозга в качестве ведущего этиологического фактора болезни, и «тау-гипотеза», согласно которой пусковым механизмом БА является нарушение структуры тау-белка с последующим формированием в нейронах нейрофибриллярных клубков из нитей этого белка



Болезнь Альцгеймера: роль ацетилхолина

- БА - классический пример холинергической недостаточности
- С помощью различных экспериментальных моделей БА установлено, что легче всего холинергический дефицит возникает в коре и гиппокампе в виде дегенерации холинергических нейронов, уменьшения числа холинергических синапсов, падения уровня АХ и снижения активности холинацетилтрансферазы, следствием чего является формирование выраженной амнезии
- Существует гипотеза, согласно которой холинергический дефицит усиливает образование β -амилоидных бляшек, а развивающийся β -амилоидоз усугубляет когнитивные расстройства вследствие имеющейся антихолинергической активности самого β -амилоида
- Выраженность холинергического дефицита при БА прямо коррелирует с выраженностью клинической симптоматики и скоростью формирования β -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков

Болезнь Альцгеймера наглядно...



**Very Early
Alzheimer's**

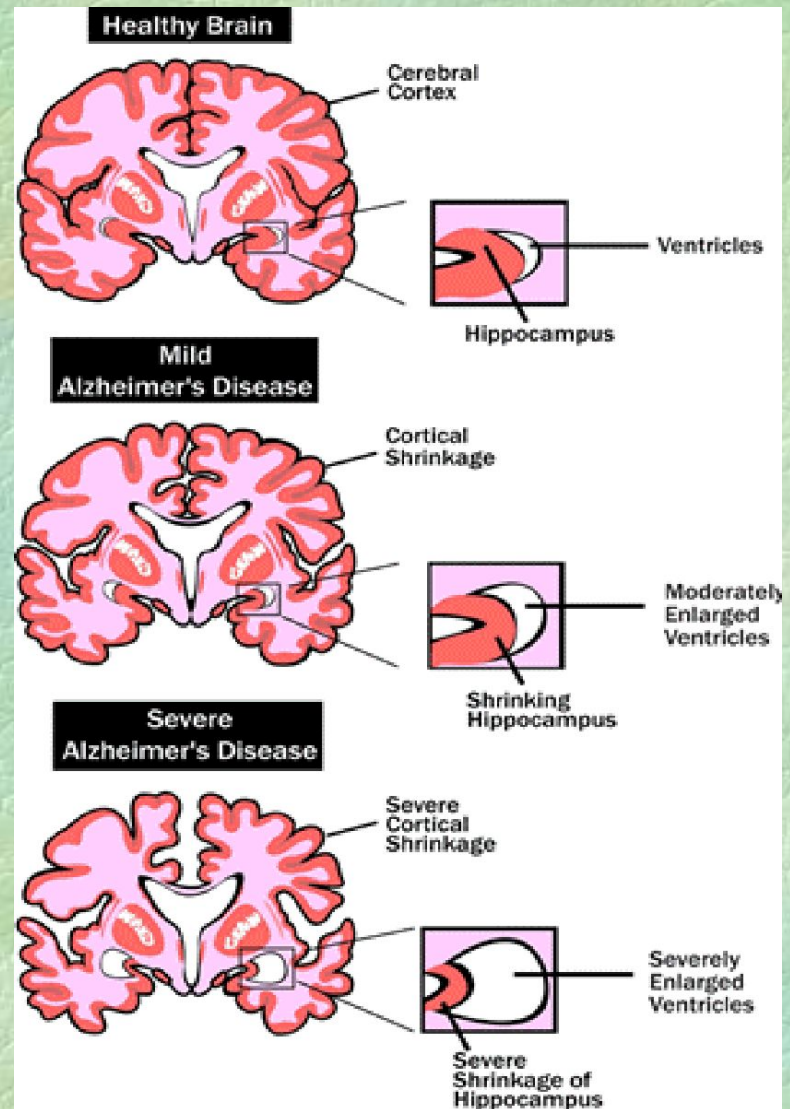


**Mild to
Moderate
Alzheimer's**



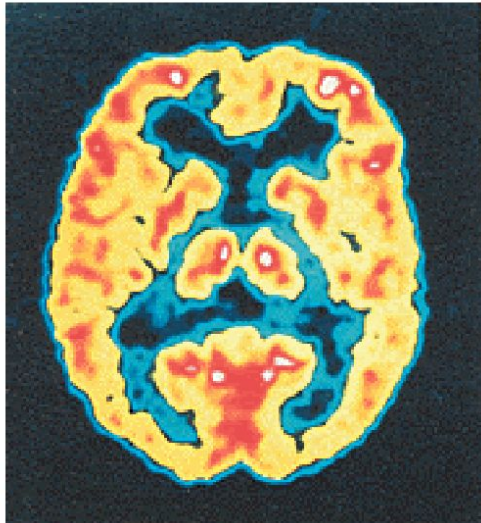
**Severe
Alzheimer's**

As Alzheimer's disease progresses, neurofibrillary tangles spread throughout the brain (shown in blue). Plaques also spread throughout the brain, starting in the neocortex. By the final stage, damage is widespread and brain tissue has shrunk significantly.

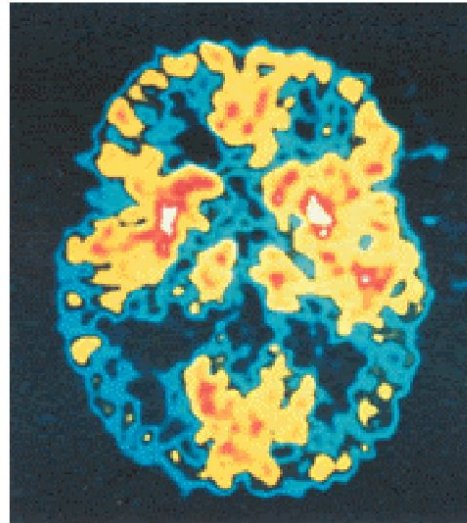


Болезнь Альцгеймера наглядно...

BRAIN SCANS HELP IDENTIFY ALZHEIMER'S



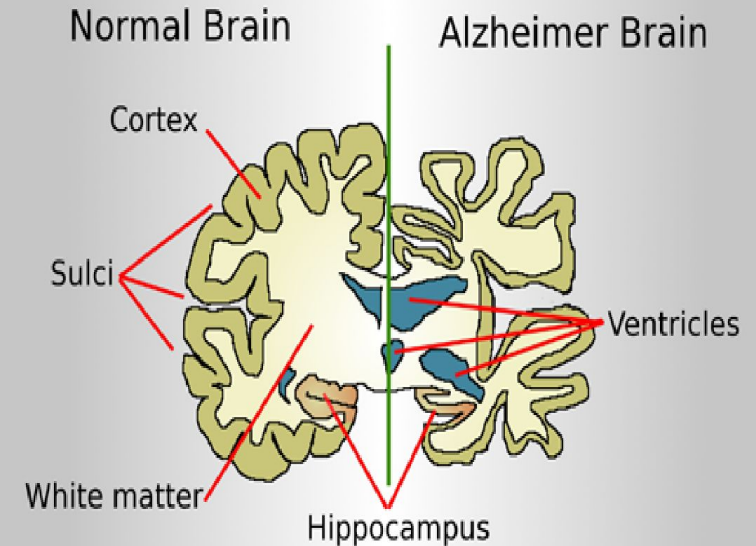
NORMAL



ALZHEIMER'S

Brain scans done with Positron Emission Tomography (PET) show how Alzheimer's affects brain activity. The left image shows a normal brain, while the right is from a person with Alzheimer's. The blue and black areas in the right image indicate reduced brain activity resulting from the disease.

Images courtesy of Alzheimer's Disease Education and Referral Center, National Institute on Aging



Дефицит ацетилхолина и его лекарственная коррекция



Болезнь Альцгеймера: от описания (1906) до первой возможности лекарственной коррекции...

■ **Table 1. Drugs Approved by the FDA for AD¹⁰⁻¹⁵**

Drug	Indication	Date of Introduction
Tacrine	Mild to moderate dementia of the Alzheimer's type	1993
Donepezil	Dementia of the Alzheimer's type	1997
Rivastigmine (oral)	Mild to moderate dementia of the Alzheimer's type and mild to moderate dementia associated with Parkinson's disease	2000
Rivastigmine patch	Mild to moderate dementia of the Alzheimer's type and mild to moderate dementia associated with Parkinson's disease	2008
Galantamine	Mild to moderate Alzheimer's disease	2001
Memantine	Moderate to severe dementia of the Alzheimer's type in adult patients	2003

AD indicates Alzheimer's disease; FDA, US Food and Drug Administration.

Лекарственная коррекция БА в настоящем: ингибиторы АХЭ и антагонист NMDA-рецепторов

Table 1. FDA-Approved Drugs for Alzheimer's Disease

Drug	Formulations	Usual Daily Dosage	Starting Dose/ Titration
Acetylcholinesterase Inhibitors			
Donepezil – <i>Aricept</i> (Eisai/PD-RX) <i>Aricept ODT</i> (Eisai/PD-RX)	5 or 10 mg tabs 5 or 10 mg orally disintegrating tabs	5-10 mg once	5 mg once/d; after 4-6 wks increase to 10 mg once/d
Galantamine – immediate-release generic <i>Razadyne 1</i> (Ortho-McNeil)	4, 8 or 12 mg tabs; 4 mg/mL soln	16-24 mg divided bid	8 mg/d divided bid; after 4 wks increase to 16 mg/d, then after 4 wks to 24 mg/d
extended-release generic <i>Razadyne ER</i> (Ortho-McNeil)	8, 16 or 24 mg caps	16-24 mg once	8 mg once/d; after 4 wks increase to 16 mg/d, then after 4 wks more to 24 mg/d
Rivastigmine – <i>Exelon</i> (Novartis)	1.5, 3, 4.5 or 6 mg caps; 2 mg/mL soln	6-12 mg divided bid	3 mg/d divided bid; increased in increments of 3 mg/d q 2wks ² to 12 mg/d
transdermal <i>Exelon Patch</i> (Novartis)	4.6 mg/24 hours or 9.5 mg/24 hours	9.5 mg/24 hours	4.6 mg/24 hours; after 4 weeks if tolerated, increase to 9.5 mg/24 hours
Tacrine – <i>Cognex</i> (Shionogi)	10, 20, 30, 40 mg caps	120-160 mg/day divided qid	10 mg 4x/day; after 4 weeks increase to 20 mg qid
NMDA-Receptor Antagonist			
Memantine – <i>Namenda</i> (Forest/PD-RX)	5 or 10 mg tabs; 2 mg/mL soln	20 mg, once or divided bid	5 mg once/d; increase to 20 mg/d in increments of 5 mg q wk

1. Formerly *Reminyl*.

2. Every 4 weeks for dementia associated with Parkinson's disease.

Болезнь Альцгеймера: коррекция ингибиторами АХЭ

- **Механизм действия:** ингибирование АХЭ - снижение деградации АХ - повышение концентрации АХ в коре и гиппокампе - усиление холинергической передачи - повышение функциональной активности холинергической системы
- **Эффективность:** постепенное снижение клинической эффективности от начальных до поздних стадий БА параллельно прогрессирующей гибели холинергических нейронов; отсутствие эффективности на поздних стадиях БА
- **Дополнительные гипотетические механизмы действия:** способность замедлять формирование β -амилоидных бляшек; способность прямо стимулировать холинорецепторы; способность стимулировать NMDA-рецепторы и являться агонистами глутамата; способность ривастигмина увеличивать концентрацию дофамина в стриатуме, что также может вызывать ослабление когнитивных нарушений

Холинергический криз

Oral Acetylcholinesterase Inhibitors



Дальнейший поиск путей лекарственной терапии БА: попытка родом из России, или эффективность в эксперименте далеко не всегда подтверждается в клинике

Хронология событий (начало):

В 1969 г. советскими химиками в МГУ синтезирован препарат, позже получивший название «Димебон». В 1983 г. препарат «Димебон» регистрируется в СССР в качестве блокатора H₁-рецепторов с выраженным противогистаминным и седативным действием. Препарат предупреждал развитие анафилаксии, уменьшал зуд и проницаемость сосудов. Последняя партия этого, пока противоаллергического препарата, была выпущена российским объединением «Органика» в 1997 г.

Приблизительно в это же время исследования на экспериментальных моделях БА у лабораторных животных, проведенные в Институте физиологически активных веществ РАН (Черноголовка), показали наличие потенциальной эффективности у «Димебона» при БА, после чего российскими учеными был оформлен патент на изобретение.

В 1999 г. компания Seleno Pharmaceuticals (США) приобретает права на патент, которые позже уступает компании Medivation Medivation(США)

Первые публикации о прокогнитивном действии «Димебона» появляются в 2000 и 2001 г. :

Н.Н.Лермонотова, Н.В.Лукоянов, Т.П.Серкова, Е.А.Лукоянова, С.О.Бачурин. *Димебон улучшает обучение животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера* // Бюлл. Экспер. Биол. Мед., 2000, 129, №6: 640-642.

Н.Н.Лермонотова, А.Е.Редкозубов, Е.Ф.Шевцова, Т.П.Серкова, Е.Г.Киреева, С.О.Бачурин. *Димебон и такрин ингибируют нейротоксическое действие β -амилоида в культуре и блокируют Ca²⁺ каналы L-типа* // Бюлл. Экспер. Биол. Мед., 2001, 132, №11: 545-550.

Дальнейший поиск путей лекарственной терапии БА: попытка родом из России, или эффективность в эксперименте далеко не всегда подтверждается в клинике

Хронология событий (продолжение):

Номер газеты New York Times от 11 июня 2007 г. анонсирует результаты эффективности препарата «Димебон», выполненного под руководством Dr. Rachelle S. Doody, директора Центра болезни Альцгеймера и расстройств памяти из Baylor College of Medicine (Хьюстон, Техас, США)

Советский препарат «Димебон» демонстрирует свою эффективность в двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенного в России в 11 исследовательских центрах с участием 183 пациентов. Результаты этого исследования публикуются в 2008 г. в журнале Lancet:

Doody R., **Gavrilova S.**, Sano M., Thomas R., Aisen P., **Bachurin S.**, Seely L., Hung D. *Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised double-blinded, placebo-controlled study*. The Lancet, 2008, 372:207-215,

а директор Института физиологически активных веществ РАН С.О.Бачурин в 2008 г. пишет: “Димебон рассматривается в настоящее время в качестве первого реального препарата, действующего на патогенез данного заболевания...”, “...в клинических испытаниях на больных болезнью Альцгеймера проявил способность не только замедлять, но и улучшать состояние больных...”

Поступившая в СМИ информация об эффективности «Димебона» при БА, превосходящая, по предварительным данным, эффективность ингибиторов АХЭ, легла в основу сюжета одной из серий американского телесериала Boston Legal.

Дальнейший поиск путей лекарственной терапии БА: попытка родом из России, или эффективность в эксперименте далеко не всегда подтверждается в клинике

Хронология событий (окончание):

В 2008 г. компания Pfizer приобретает у Medivation права на разработку и коммерциализацию препарата «Димебон» за 225 млн. долл. с возможной выплатой ещё 500 млн. долл. в случае начала продаж препарата на рынке.

В апреле 2009 г. Pfizer и Medivation начинают следующее клиническое исследование эффективности препарата «Димебон» в рамках III фазы (CONCERT study), который добавляли пациентам с БА, уже получавшим донепезил, для получения одобрения FDA.

В июле 2009 г. Pfizer и Medivation выпускают пресс-релиз, в котором сообщают, что препарат «Димебон» получит МНН Latrepirdine.

В марте 2010 г. Pfizer объявляет об отсутствии эффективности препарата по сравнению с плацебо у пациентов с БА по результатам другого исследования (CONNECTION study), в котором приняли участие 598 человек.

В апреле 2011 г. Pfizer и Medivation сообщают об отсутствии эффективности препарата при хорее Хантингтона по результатам спонсируемого этими компаниями исследования.

Экспериментальные данные о препарате «Димебон», полученные в Институте физиологически активных веществ РАН и послужившие толчком к проведению клинических исследований препарата при БА:

- способность блокировать действие β -амилоидного белка
- способность к слабой блокаде NMDA-рецепторов глутамата
- способность к слабому подвлению активности АХЭ

Насколько сложно новую молекулу (препарат) доставить до потребителя (пациента) ?

(Р.У. Островская. Стратегии коррекции когнитивных функций, 2010)

УЧАСТИЕ В ИЗУЧЕНИИ НООПЕТТА

**ИНСТИТУТЫ
РАМН:
ФАРМАКОЛОГИИ,
ФИЗИОЛОГИИ,
ПАТОЛОГИЧЕСКО
Й
ФИЗИОЛОГИИ**

**ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ
(Институт МОЗГА)**

**ИНСТИТУТЫ РАН:
БИОФИЗИКИ,
БИОЛОГИИ
РАЗВИТИЯ,
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ГЕНЕТИКИ
ПСИХОЛОГИИ**

**Институт биохимии и
генетики
УНЦ РАН**

**МГУ
Department of
Neuroscience, Univ.
Connecticut
Farmington USA;**

**Department of Med.
Biochem.&
Biophysics, Umea
University, Sweden.**

Ацетилхолин и старость

Этиология:

холинергическая недостаточность является ключевым звеном в возникновении когнитивных расстройств при естественном старении

Механизмы когнитивных расстройств при естественном старении, связанные с АХ



Снижение, а не прогрессирующая гибель ХЭ нейронов коры и гиппокампа

Ухудшение проницаемости ГЭБ для холина

Снижение потребления холина нейронами при синтезе АХ

Препараты, усиливающие синтез АХ

Континуум:

старение - мягкое когнитивное снижение (MCI) - БА (AD)

(Р.У. Островская. Стратегии коррекции когнитивных функций, 2010)

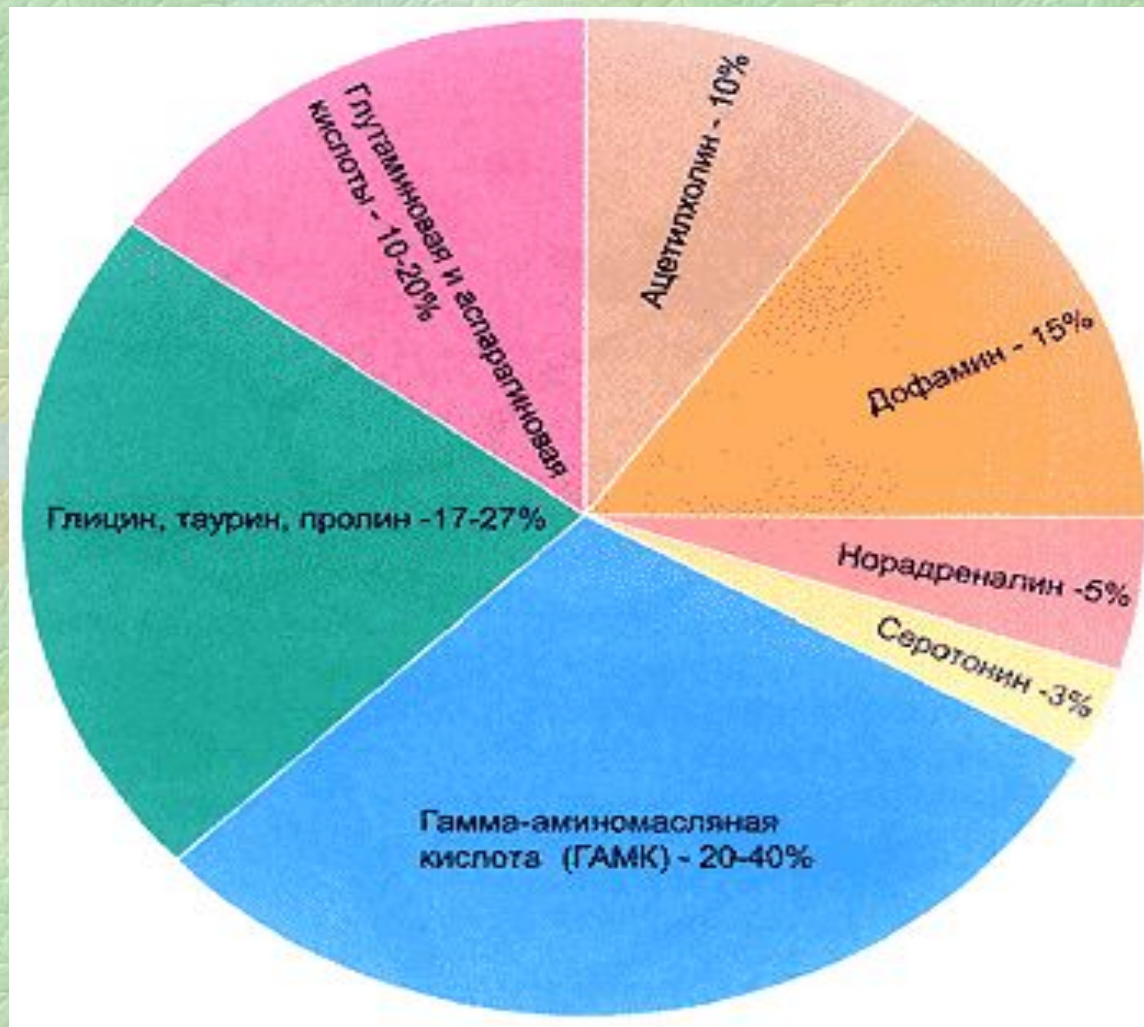
	Aging	MCI	Mild AD
Нейрофибрилярные клубочки в коре и гиппокампе	+ до ++	+++	++++
Амилоидные бляшки	Нет или очень мало	Немного в височной коре и гиппокампе	Много бляшек в височно-теменной и лобной коре
Потеря нейронов в энторинальной коре и С1 гиппокампа	Нет	Небольшая	30-60%
Global Deterioration Scale	1	2	3

МНН: холина альфосцерат (глиатилин, церетон, церепро, глеацер)

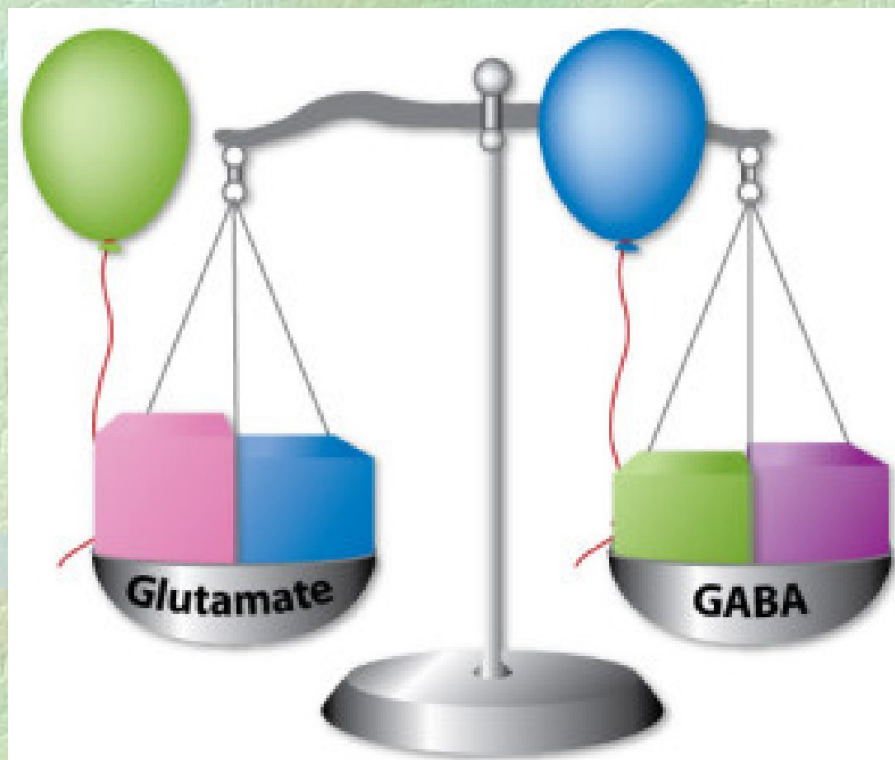
Механизм действия и фармакологические эффекты : центральный холиностимулятор, содержит 40% метаболически защищенного холина; под действием ферментов распадается на холин (увеличение синтеза АХ) и глицерофосфат (синтез фосфолипидов мембраны); дозозависимая стимуляция выброса АХ и стимуляция холинергической передачи; улучшение церебрального кровотока; активация ретикулярной формации;

Показания к применению: болезнь Альцгеймера и хорея Хантингтона; инволюционный психоорганический синдром; дисциркуляторная энцефалопатия и ишемический инсульт; мультиинфарктная деменция; острый период ЧМТ

Относительные доли нейромедиаторов и нейромодуляторов в головном мозге (В.Б.Прозоровский. *Возбуждающие аминокислоты.*, 2006)



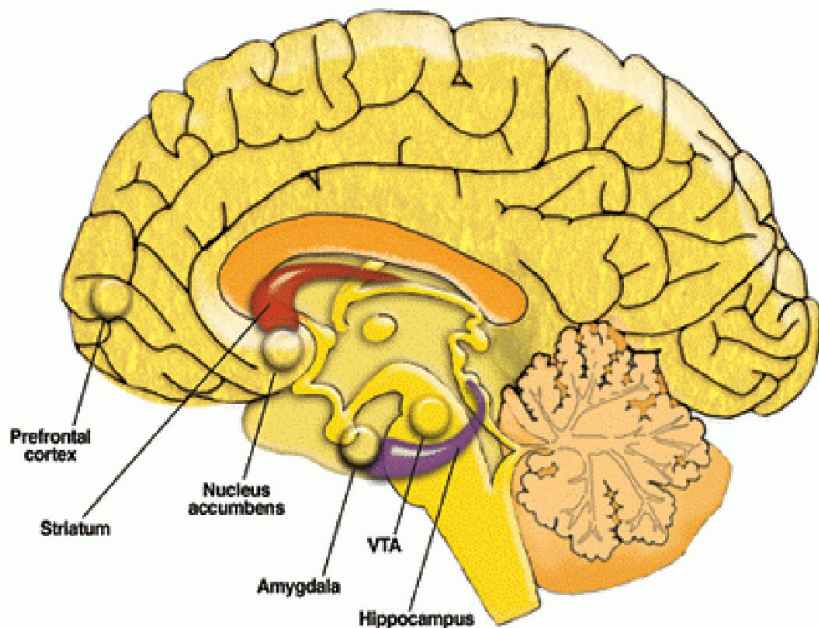
ВАК-ГАМК: баланс между возбуждением и торможением



Глутамат и ГАМК - основные возбуждающие и тормозные медиаторы в ЦНС. В естественном состоянии уровень функциональной активности глутаматергической передачи ограничивается активностью ГАМК-ергической системы.

Глутамат в ГАМК-ергических нейронах является прекурсором ГАМК.

Рецепторы глутамата: подтипы и локализация



Glutamate receptors

	Ionotropic			Metabotropic
	NMDA	AMPA	Kainate	
Subunits	NR ₁	GluR ₁	GluR ₅	Receptors
	NR _{2A}	GluR ₂	GluR ₆	
	NR _{2B}	GluR ₃	GluR ₇	
	NR _{2C}	GluR ₄	KA ₁	
	NR _{2D}		KA ₂	
	NR ₃			
Binding sites	Glutamate Glycine Polyamines PCP, MK-801, or ketamine	AMPA	Kainate	mGluR ₄ mGluR ₆ mGluR ₇ mGluR ₈

NMDA-рецепторы обнаружены практически во всех отделах мозга, а их наибольшая плотность - в структурах, ответственных за обучение и память: в гиппокампе, в миндалевидном теле, в стриатуме (хвостатое и прилегающее ядро), в неокортексе.

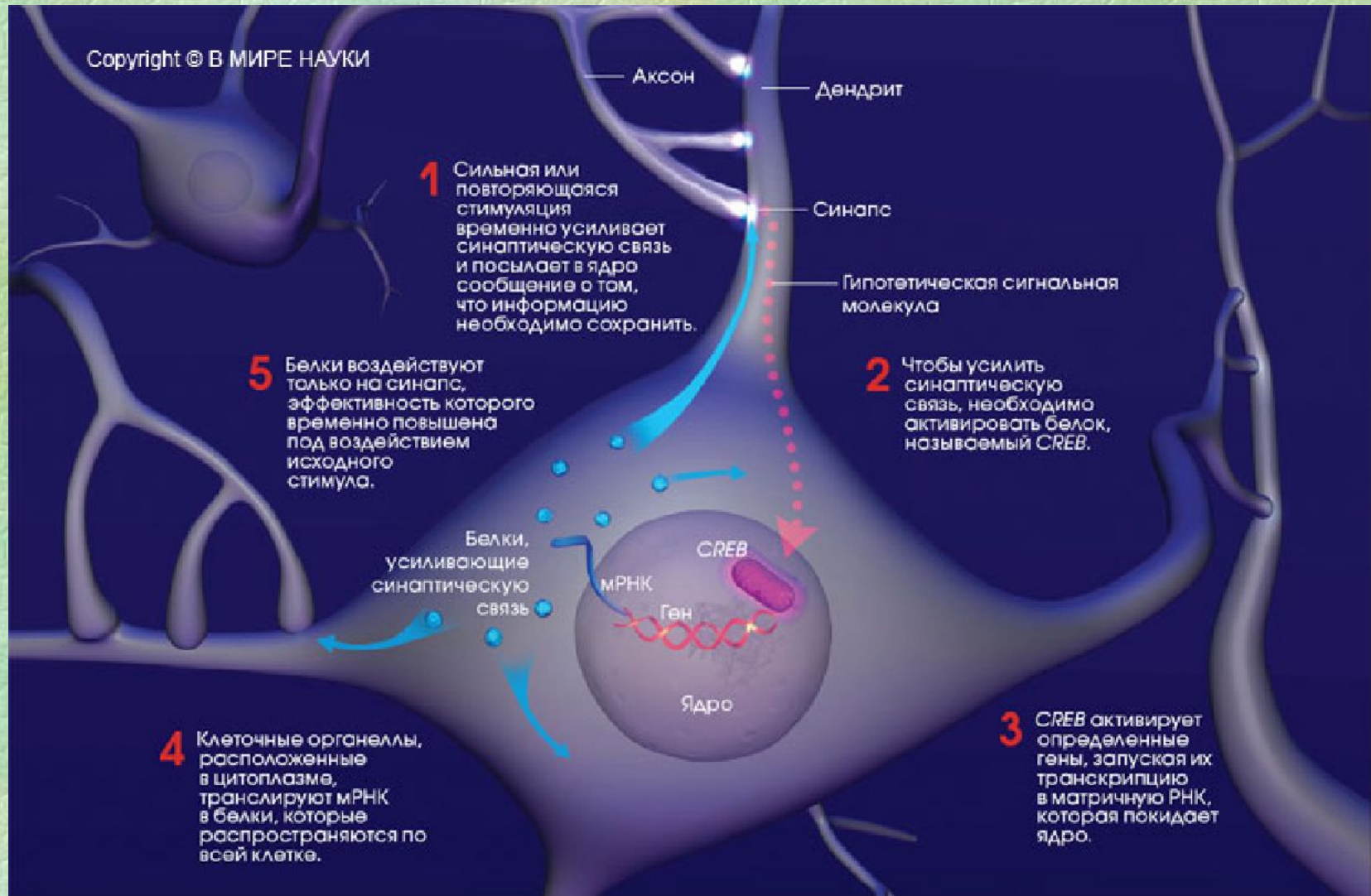
Практически все возбуждающие афферентные входы в **стриатум** и 70% возбуждающих афферентных входов в **гиппокамп** используют в качестве медиатора глутамат.

В гиппокампе функциональную активность NMDA-рецепторов усиливает АХ, за счет синергизма холинергических и глутаматергических терминалей.

Активность глутаматергических синапсов и “физиология” памяти



Постоянная активность глутаматергических синапсов: долговременная потенция (ДП) и память



Последствия гиперактивации NMDA-рецепторов



Избыточный выброс ВАК при ишемии и ЧМТ оказывает нейротоксическое действие на нейроны

«Кальциевая смерть» нейронов в результате эксайтотоксичности ВАК наиболее выражена в мозговых структурах с высокой концентрацией NMDA-рецепторов (гиппокамп, стриатум)

Нарушения когнитивных функций различной степени тяжести при нейродегенеративных заболеваниях, эпилепсии, алкоголизме

Последствия блокады NMDA-рецепторов

Антагонисты NMDA-рецепторов:

```
graph TD; A[Антагонисты NMDA-рецепторов:] --> B[Теоретический нейропротективный эффект при ишемии и ЧМТ, пока не подтвержденный в клинике]; A --> C[Амнезическое действие вследствие блокады индукции ДТТ. Нарушение памяти и ухудшение обучения: Мемантин в высоких дозах, кетамин];
```

Теоретический нейропротективный эффект при ишемии и ЧМТ, пока не подтвержденный в клинике

Амнезическое действие вследствие блокады индукции ДТТ. Нарушение памяти и ухудшение обучения: Мемантин в высоких дозах, кетамин

Мемантин: неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов

- Механизм действия. Обратимая блокада постсинаптических NMDA-рецепторов, что повышает порог возбуждения постсинаптической мембраны, не прерывая полностью глутаматергическую передачу. Таким образом, достигается модуляция и нормализация глутаматергической трансмиссии при повышенном выделении глутамата, сопровождающего БА и сосудистые деменции. Этому также способствует низкий аффинитет препарата к NMDA-рецепторам.
- Фармакологическое действие: нейропротективное, противопаркинсоническое
- Показания к применению: ослабление памяти и снижение способности к концентрации внимания; болезнь Альцгеймера; сосудистая и смешанная деменция; синдром паркинсонизма и болезнь Паркинсона
- Противопоказания: судороги в анамнезе и эпилепсия
- Особенности: эффект хорошо доказан и подтвержден. Эффективен при умеренных и, незначительно, при выраженных проявлениях БА. Обладает лучшей переносимостью, вызывая меньшее количество ПЭ (головная боль, головокружение, возбудимость или повышенная утомляемость, тошнота) по сравнению с ингибиторами АХЭ.

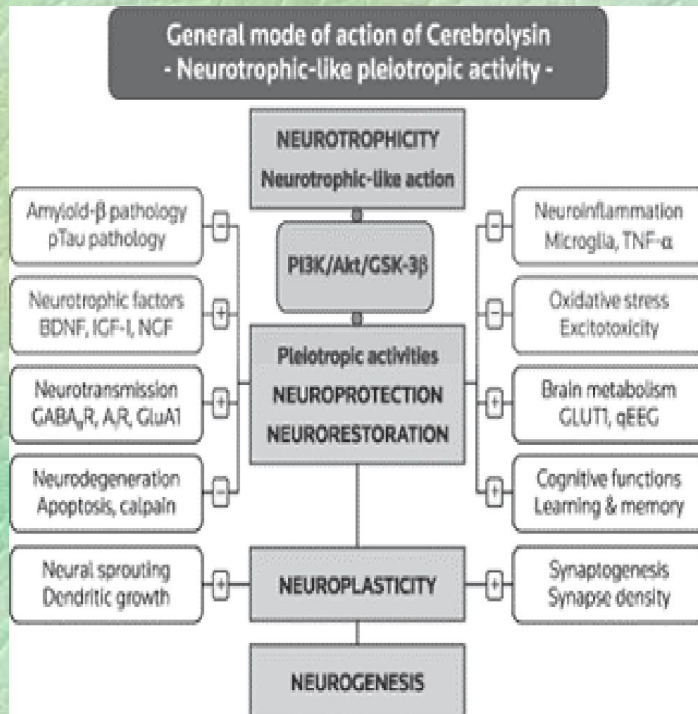
Нейропептиды

(Биохимия мозга. П/ред. И.П.Ашмарина, П.В.Стукалова. СПб, 1999)

- Нейропептиды - состоящие из разного количества аминокислотных остатков регуляторы многих физиологических функций, широко представленные как в ЦНС, так и на «периферии». Объединены в многочисленную и полифункциональную группу
- Некоторые из нейропептидов выполняют функцию нейромедиаторов (вещество Р, вазоактивный интестинальный полипептид, соматостатин, нейропептид Y, люлиберин) и нейромодуляторов (опиоидные пептиды, кортикотропин, тиролиберин, холецистокинин, ангиотензин, брадикинин, вазопрессин, окситоцин), передающих сигнал в пределах синапса
- Нейропептиды, как правило, «сотрудничают» в ЦНС с классическими непептидными медиаторами (НА, АХ, ГАМК и т.д.) и выделяются совместно или отдельно. По этой причине, их называют конейромедиаторами или конейротрансммиттерами
- Нейропептиды оказывают разнообразное влияние на психические процессы. Так, вазопрессин активирует консолидацию памятного следа, а окситоцин проявляет антагонистическую активность на консолидацию памяти. Холецистокинин-4 является «эндогенным» индуктором тревоги и страха, а нейропептид Y оказывает умеренное анксиолитическое действие. Тиролиберин и меланостатин имеют антидепрессивную активность, АКТГ-адренкортикотропин и α -меланотропин являются стимуляторами внимания и запоминания и т.д.
- К «нейропептидным ноотропам» в настоящее время относятся: церебролизин, семакс, ноопепт, кортексин, эпиталамин

Церебролизин

Обобщенные данные об эффективности препарата по результатам различных исследований:



Церебролизин - надежно испытанный в клинике препарат с доказанным нейтрофическим действием.

Обладает способностью защищать нейроны от нейротоксических факторов: окислительного стресса, глутаматной гиперактивности, β-амилоидного пептида.

Обладает выраженной антиапоптотической активностью:

замедляет генетически запрограммированную гибель нейронов.

Церебролизин и уровень доказанности его эффектов в “Лекарственных средствах” (2006 г.)

(Лекарственные средства. Вып.3, 2006)

- **Механизм действия.** Не установлен. Предположительно: низкомолекулярные пептиды, проникая через ГЭБ, улучшают метаболизм, увеличивают потребление мозговой тканью глюкозы, кислорода, улучшают устойчивость к гипоксии.
- **Фармакологические эффекты:** нейропротективный, метаболический (повышение эффективности аэробного энергетического метаболизма, нейротрофический (стимуляция образования синапсов). После однократного введения нейротрофическая активность сохраняется 8 часов.
- **Показания к применению:** дисциркуляторная энцефалопатия (D); ишемический инсульт и состояние после гемморагического инсульта (D); травматическое повреждение мозга (D); задержка умственного развития у детей и снижение концентрации внимания (D); синдром деменции различного генеза (B); болезнь Альцгеймера (по 30 мл в/в 1 раз в день, курс - 4 нед) (B); сосудистая смешанная и мультифакторная деменция (по 30 мл в/в 2 раза в день, курс - 28 инфузий) (B); эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в/в 5-10 мл 10-15 дней) (D);
- **Противопоказания:** гиперчувствительность, острая почечная недостаточность
- **Побочные эффекты:** гипертермия на фоне быстрой в/в инфузии
- **Дополнительные сведения:** **доказательных сведений об эффективности при большинстве показаний к настоящему времени нет.** Не представлен в Фармакопее США. 53 КИ с 1976 г.

Церебролизин в Cochrane Database (2013 г.)

Cerebrolysin for vascular dementia

Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L

Cerebrolysin, a peptide preparation produced from purified pig brain proteins, seems to be a promising intervention based on animal studies and clinical trials in other conditions. We identified six trials involving 597 participants suitable for inclusion in this review. Pooled results showed improvements in cognitive function and global function in patients with VaD of mild to moderate severity, with no obvious side effects related to Cerebrolysin. However, due to the limited number of included trials, varying treatment durations and short-term follow-up, there is insufficient evidence to recommend Cerebrolysin as a routine treatment for patients with VaD.

Background: Vascular dementia is a common disorder without definitive treatments. Cerebrolysin seems to be a promising intervention based on its potential neurotrophic and pro-cognitive effects, but studies of its efficacy have yielded inconsistent results.

Objectives: To assess the efficacy and safety of Cerebrolysin for vascular dementia.

Selection criteria: All randomized controlled trials of Cerebrolysin for treating vascular dementia without language restriction.

Main results: Six randomized controlled trials with a total of 597 participants were eligible. The meta-analyses revealed a beneficial effect of Cerebrolysin on general cognitive function measured by mini-mental state examination (MMSE) (weighted mean difference (WMD) 1.10; 95% confidence interval (CI) 0.37 to 1.82) or Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subpart, extended version (ADAS-cog+) (WMD -4.01; 95% CI -5.36 to -2.66). It also improved patients' global clinical function evaluated by the response rates (relative risk (RR) 2.71, 95% CI 1.83 to 4.00). Only non-serious adverse events were observed in the included trials, and there was no significant difference in occurrence of non-serious side effects between groups (RR 0.97, 95% CI 0.49 to 1.94).

Authors' conclusions: Cerebrolysin may have positive effects on cognitive function and global function in elderly patients with vascular dementia of mild to moderate severity, but there is still insufficient evidence to recommend Cerebrolysin as a routine treatment for vascular dementia due to the limited number of included trials, wide variety of treatment durations and short-term follow-up in most of the trials.

This record should be cited as:

Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD008900. DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2

Ноопепт

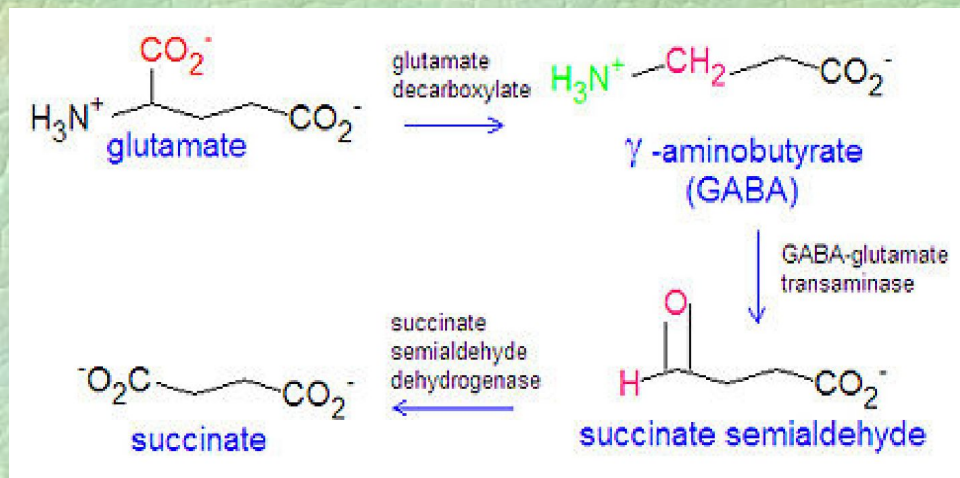
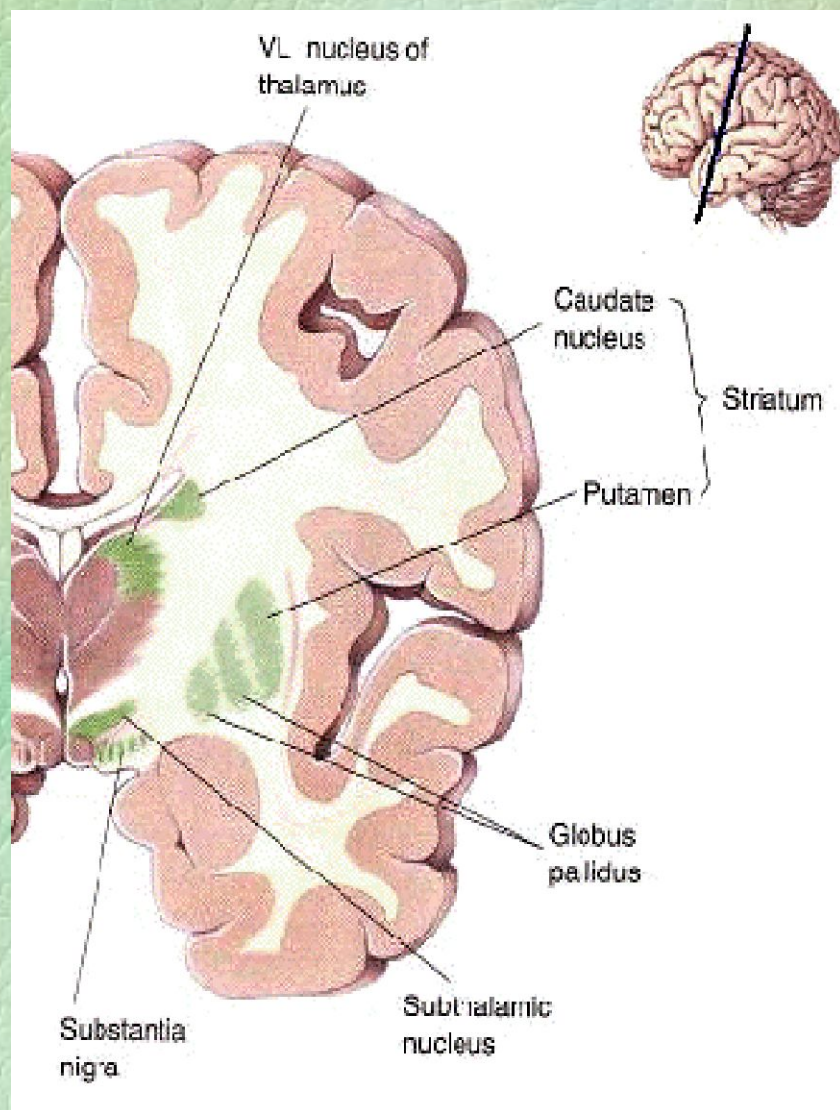
- Механизм действия: Ноотропный эффект препарата связан с образованием циклопролилглицина, аналогичного по структуре эндогенному циклическому дипептиду, обладающему антиамнестической активностью, а также с наличием холиностимулирующего действия.
- Фармакологическое действие: ноотропное, нейропротективное. Ноотропное - улучшает способность к обучению, память, действуя на все фазы: начальную обработку информации, консолидацию, извлечение. Препятствует развитию амнезии, вызванной блокадой центральных холинергических структур, глутаматергических рецепторов. Нейропротективное - повышение устойчивости мозговой ткани к повреждающим воздействиям (травма, гипоксия, электросудорожное, токсическое). Оказывает также антиоксидантное действие, антагонистическое влияние на эффекты избыточного Ca^{2+} , улучшает реологические свойства крови, обладая антиагрегантными, фибринолитическими, антикоагулянтными свойствами.

Терапевтическое действие препарата у больных с органическими поражениями ЦНС проявляется с 5-7 дней лечения. Вначале реализуются анксиолитический и легкий стимулирующий эффекты, проявляющиеся в уменьшении или исчезновении тревоги, повышенной раздражительности, аффективной лабильности, нарушений сна. После 14-20 дней терапии выявляется позитивное влияние препарата на когнитивные функции,

параметры внимания и памяти.

- Показания к применению: нарушение памяти, внимания и других когнитивных функций, в том числе у больных пожилого возраста, при последствиях ЧМТ, посткоммоционном синдроме, энцефалопатиях различного генеза, астенических расстройствах, другие состояния со снижением интеллектуальной продуктивности.
- Особенности: обладает анксиолитическим действием.

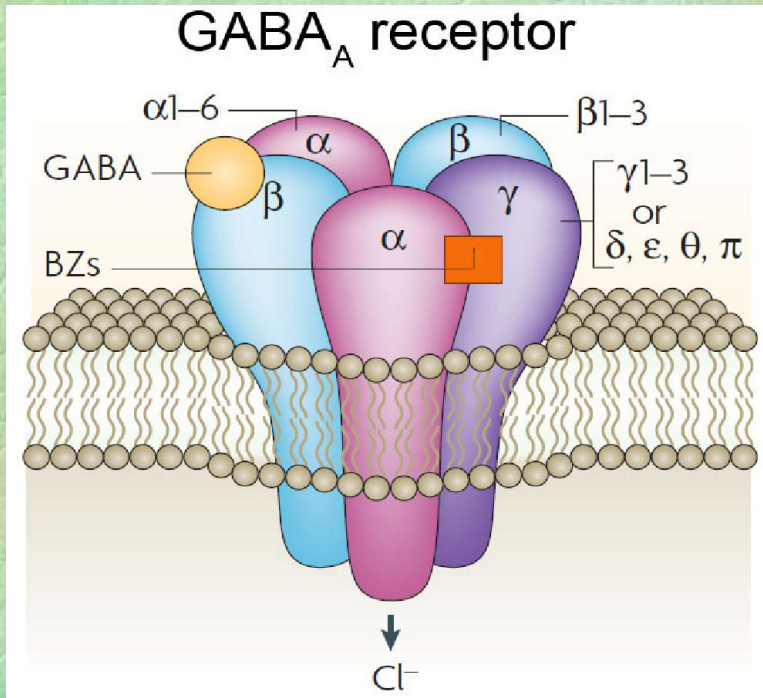
ГАМК: синтез, деградация, содержание в ЦНС



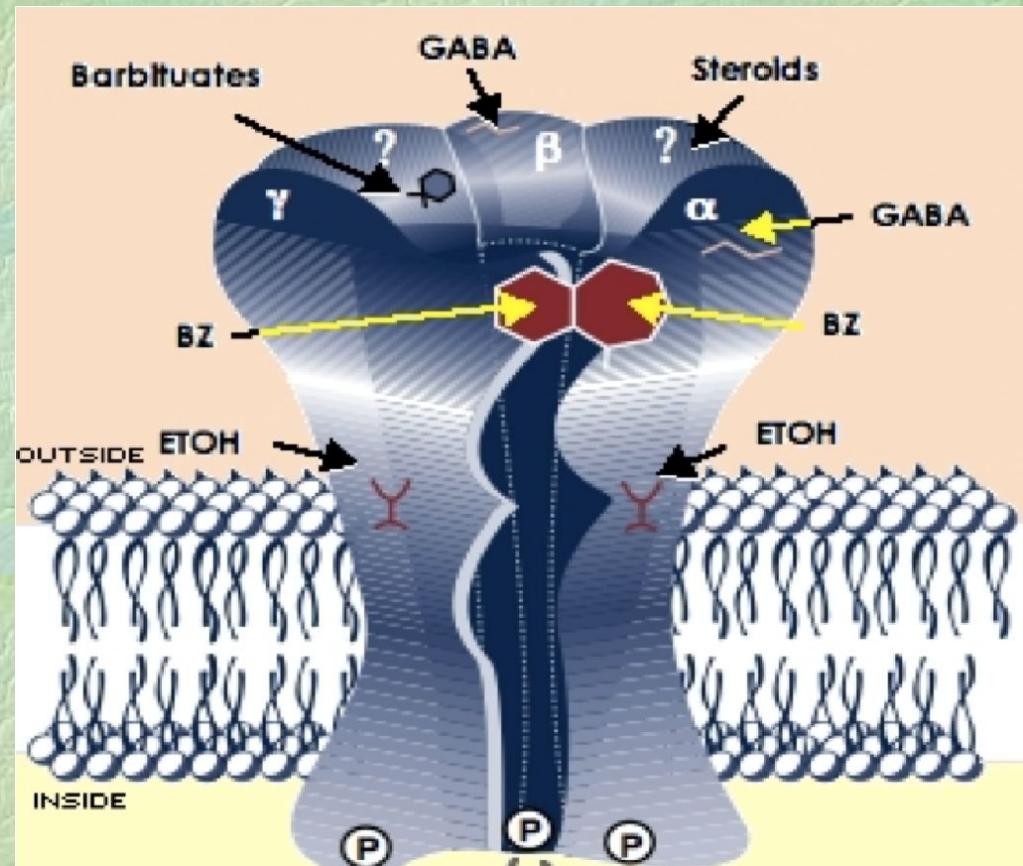
ГАМК

- Самый распространенный медиатор в ЦНС
- Доля ГАМКергических синапсов 30-50%
- Наиболее высокое содержание в экстрапирамидной и лимбической системе (черная субстанция, бледный шар, хвостатое ядро, гиппокамп)
- Центральное торможение осуществляется через активацию ионотропных рецепторов ГАМК-А и ГАМК-С

ГАМК-А рецепторный комплекс



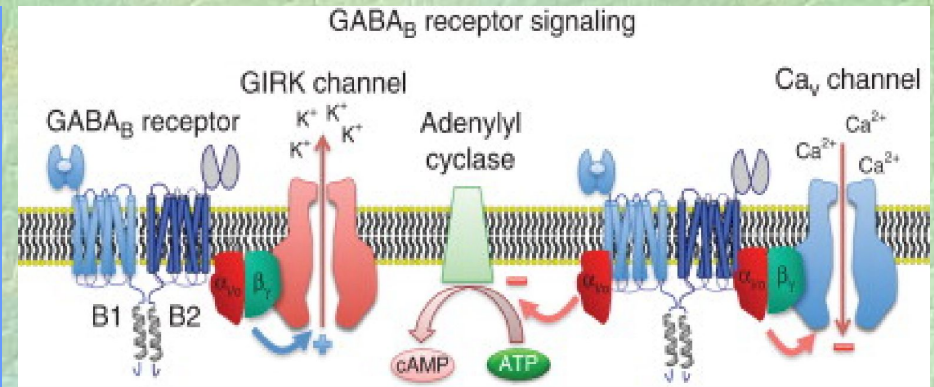
- ГАМК-А рецепторный комплекс отвечает за реакцию организма на ГАМК
- Состоит из 16 субъединиц:
 - Шесть α субъединиц
 - Три β субъединицы
 - Три γ субъединицы и по одной δ-, ε-, π- и θ- субъединицы



ГАМК-А рецепторный комплекс содержит аллостерические сайты, способные связывать бензодиазепины, барбитураты, этанол, нейростероиды (прогестерон) и пикротоксин

ГАМК-В рецепторный комплекс

Является метаботропным трансмембранным рецептором, действующий через G-белки на калиевые каналы клетки. Существует версия, что активацией этанолом ГАМК-В рецептора объясняется развитие опьянения.



- При активации ГАМКВ-рецептора осуществляется регулирование нескольких комплексных процессов внутри нервной системы: ингибирование аденилатциклазы; ингибирование потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов; активация K⁺-каналов.
- Передача эффекта с ГАМКВ-рецепторов на аденилатциклазы, калиевые каналы осуществляется комплексом G-белков. Кроме того, G-белковый комплекс функционально объединяет ГАМКВ-рецепторы с пресинаптическими кальциевыми каналами. Это препятствует выделению нейромедиатора в синаптическую щель. Таким образом, ГАМКВ-рецептор является рецептором, тормозящим нейрон.
- Рецептор имеет внесинаптическую локализацию, что является признаком выполнения ингибиторной роли этими рецепторами только при очень интенсивном высвобождении ГАМК, когда она диффундирует за пределы синаптических щелей.
- Агонисты: ГАМК, баклофен, фенибут, оксипутират натрия
- Антагонисты: фенилэтиламин

ГАМК и память

Тормозная функция ГАМК

Введение агонистов
(бензодиазепины, барбитураты и т.д.)

Введение антагонистов
(судорожный яд пикротоксин, коразол)

ГАМК и её
производные
улучшают память в
клинике

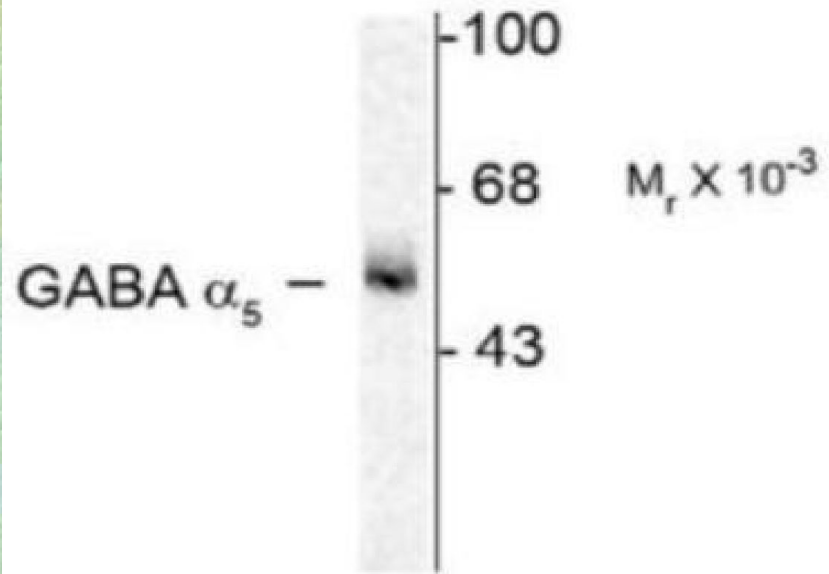
Ухудшение
памяти

Улучшение
памяти

?

ГАМК и ноотропный эффект

- Обнаружение у α_5 субъединицы ГАМК-А рецептора, способности улучшать когнитивные функции при её активации лигандами
- Антигипоксическое и антиишемическое действие ГАМК: снижение сопротивления церебральных сосудов через рецепторы сосудистой стенки и увеличение объемной скорости кровотока
- Анксиолитическое действие ГАМК
- Участие в утилизации глюкозы
- Шунт ГАМК

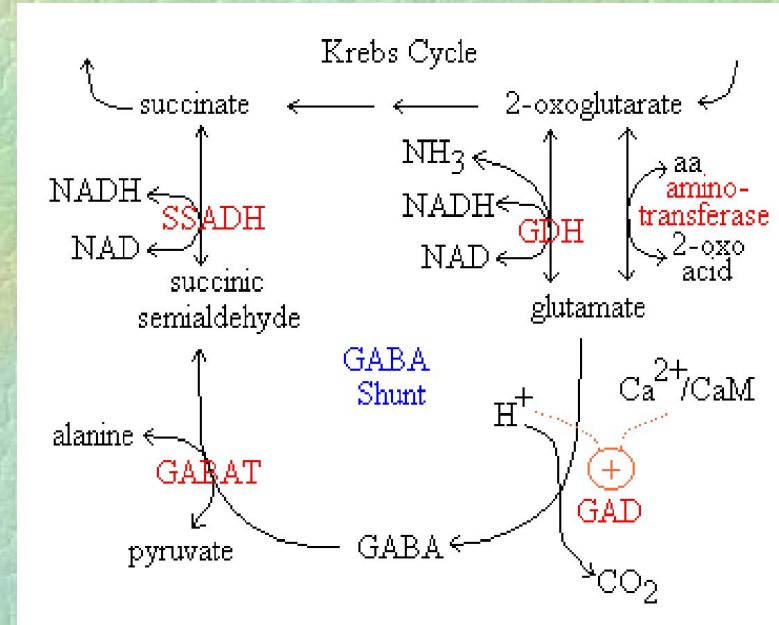


ГАМК и её производные:

аминалон, пирацетам, пантогам,
пикамилон, фенибут,
оксибутират натрия

Шунт ГАМК (аминобутиратный, цикл Робертса)

- Шунт характерен для ЦНС и активизируется при энергетическом дефиците в ЦНС, возникающем при недостатке O₂ и глюкозы при гипоксии, физических перегрузках и т.д.
- При активации шунта увеличивается содержание ГАМК в ЦНС, что уже ведет к снижению расходования мозгом O₂ и глюкозы, вследствие снижения функциональной активности в ЦНС



Повышенное образование ГАМК из глутамата

Окисление ГАМК в анаэробных условиях

Превращение ГАМК через янтарный полуальдегид в янтарную кислоту

Стимуляция синтеза АТФ и повышенное образование энергии
Устранение ацидоза и активация цикла Кребса
Утилизация жирных кислот и глюкозы
Улучшение микроциркуляции и торможение ПОЛ

Общая характеристика ГАМК-миметиков с ноотропным эффектом

- Состоит из самой ГАМК и её производных
- Группа ГАМК-миметиков обладает широким спектром фармакологической активности. ГАМК-миметики оказывают ноотропное, антиамнезическое, анксиолитическое, седативное, психостимулирующее, антигипоксическое, нейропротективное, гипотензивное, противосудорожное действие
- Спектр и выраженность эффектов сугубо индивидуальны для каждого препарата данной группы
- Считается, что собственно ноотропный эффект наиболее выражен у пирацетама который реализуется только при предварительном наличии органической недостаточности ЦНС, необходимой длительности терапии препаратом в высоких дозировках
- Психостимулирующий эффект наиболее выражен у пирацетама и других рацетамов (фенотропил, прамирацетам), а анксиолитический, гипнотический и седативный - у фенибута

Советское производное ГАМК: международная известность

Phenibut

From Wikipedia, the free encyclopedia



β -Phenyl- γ -aminobutyric acid (phenylGABA), is a derivative of the naturally occurring inhibitory neurotransmitter (GABA). The addition of a phenyl ring allows phenibut to cross the blood brain barrier. **Phenibut is sold as a nutritional supplement, and is not approved as a pharmaceutical in the United States or Europe**, but in Russia it is sold as a neuropsychotropic drug. It has been reported by some to possess **nootropic actions for its ability to improve neurological functions, however other researchers have not observed these effects**. It is generally accepted that phenibut has anxiolytic effects in both animal models and in humans. Phenibut was discovered in the Soviet Union in the 1960s, and has since been used there to treat a wide range of ailments including post-traumatic stress disorder, anxiety, and insomnia. The name phenibut, along with many of the other names for the compound, comes directly from the chemical name for the compound, **β -phenyl- γ -aminobutyric acid**.

History

Phenibut was synthesized at the I. M. Herzen Pedagogical Institute and the Institute of Experimental Medicine, Academy of Medical Sciences USSR by Professor V. V. Perekalin's team. Phenibut is mandated **standard equipment in a Russian cosmonaut's medical kit**. The use of "conventional" tranquilizers for stress and anxiety makes patients drowsy, which was deemed unacceptable for cosmonauts; phenibut, however, lowers stress levels without adversely affecting performance. **In 1975 phenibut was included in the cosmonauts' kit for those who participated in the Apollo-Souz joint mission.**

Советское производное ГАМК: международная известность

Phenibut

From Wikipedia, the free encyclopedia



- ... action is similar to other GABA agonists, phenibut binds the GABA-B metabotropic receptor, the same site responsible for the sedatives effects of baclofen and γ -hydroxybutyrate (GHB) ...
- There is dispute in the literature about whether or not Phenibut binds to the GABA-A ionotropic receptor, which is responsible for the actions of the benzodiazepines, barbiturates, z-drugs, and for some of the effects of ethanol...
- According to Allikmetz and Ryage (1983) and Shulgina (1986) phenibut does bind to the GABA-A receptor, but according to Lapin (2001) it does not...
- ... it is argued that the GABA-A binding only occurs at higher concentrations... Phenibut exerts its effects by being an agonist at the GABA-B receptor, and at higher doses also at the GABA_A receptor...
- The pharmacological effects of phenibut are similar to baclofen...
- Tolerance has been reported with extended use of high doses (e.g. 5–10 grams) of phenibut...
- There are numerous reports of withdrawal symptoms on Internet blogs. There is one reported case of withdrawal involving "nervousness and shakiness, psychomotor agitation, feeling easily annoyed and irritated, fatigue, poor appetite, heart pounding and racing, nausea, insomnia... There has been no systematic study of this problem ...

Фенибут

(Лекарственные средства. Вып.3, 2006)

- **Класс:** анксиолитическое, седативное, снотворное и ноотропное средство
- **Показания к применению:** астенические и тревожно-невротические состояния; беспокойство, страх, тревога, невроз навязчивых состояний, психопатия, бессонница; вестибулярные нарушения, профилактика укачивания, болезнь Меньера; алкогольная абстиненция (купирование психопатологических и соматовегетативных нарушений) по 250–500 мг 3 раза в сутки и 750 мг на ночь с постепенным понижением дозы); остаточные явления после черепно- мозговых травм; у детей – заикание, тики, энурез
- **Побочные эффекты:** сонливость, тошнота
- **Клинически значимые взаимодействия:** снотворные, наркотические, нейролептические и противосудорожные средства – усиление и удлинение их эффекта
- **Дополнительные сведения:** при длительном лечении необходим контроль периферической крови и показателей функции печени; не представлен в Фармакопее Великобритании и США; 2 КИ с 1997 г.

γ -аминомасляная кислота = ГАММАЛОН, аминалон...

(Лекарственные средства. Вып.3, 2006)

- Класс: психоаналептик, ноотропное средство
- Механизм действия: Влияние на ГАМК-рецепторы (А и В)
- Фармакологические эффекты: ноотропный, антигипоксический и **противосудорожный**: оптимизация метаболизма в головном мозге, улучшение утилизации глюкозы мозгом и удаления токсичных продуктов обмена. Повышение продуктивности мышления (С), улучшение памяти, восстановление движений и речи после нарушения мозгового кровообращения. **Легкий гипотензивный (В)**.
- Показания к применению: Остаточные явления после ЧМТ, инсульта; дисциркуляторная энцефалопатия с нарушением памяти, внимания, речи, головокружением и головной болью (В); алкогольная энцефалопатия, алкогольная полиневропатия, детский церебральный паралич (С); умственная отсталость, симптомокомплекс укачивания (морская и воздушная болезнь). Лечение проводится длительно (от 2–3 нед до 2–4 мес). Индуцированная нейролептиками поздняя дискинезия - отсутствие различий с плацебо, нет смысла применять (А). **Панические атаки (С)**
- Побочные эффекты: **бессонница, лабильность АД, диспепсия, гипертермия** (атаксия, сонливость, снижение мышечного тонуса, головокружение, тошнота, беспокойство, акатизия, рвота, припадки) (А)
- Дополнительные сведения: В первые дни лечения возможны колебания АД. 266 КИ с 1969 г.

γ -аминомасляная + гопантеновая кислота = ПАНТОГАМ (Лекарственные средства. Вып.3, 2006)

- Класс: ноотропное средство
- Фармакологические эффекты: нейрометаболический и нейропротекторный; повышение устойчивости мозга к гипоксии и воздействию токсичных веществ; стимуляция анаболических процессов в нейронах; умеренный седативный с мягким стимулирующим компонентом
- Фармакокинетика: проникает через ГЭБ; **не метаболизируется; элиминация - в неизменном виде** в течение 48 ч: почками (67,5%), кишечником (28,5%)
- Показания к применению: цереброваскулярная недостаточность (на фоне атеросклероза сосудов головного мозга); сенильная деменция (начальные формы); органические поражения мозга лиц старше 60; церебральная органическая недостаточность у больных шизофренией. **Экстрапирамидные гиперкинезы:** хорейя Гентингтона, болезнь Паркинсона. **Экстрапирамидный нейролептический синдром** (гиперкинетический и акинетический – по 0,5–1 г 3 раза в сутки, курс лечения – 1–3 мес). Остаточные явления перенесенных нейроинфекций, ЧМТ . Эпилепсия (при замедленности психических процессов совместно с противосудорожными ЛС) (по 0,5–1 г 3–4 раза в сутки, ежедневно, курс – 6 мес). Психоэмоциональные перегрузки, снижение умственной и физической работоспособности. **Расстройства мочеиспускания:** энурез, дневное недержание мочи, поллакиурия, императивные позывы (взрослые и дети от 2 лет), курс – 0,5–3 мес.
- Побочные эффекты: **аллергические реакции** (ринит, конъюнктивит, кожные высыпания)
- Дополнительные сведения: в условиях длительного лечения не рекомендуется одновременное назначение с другими ноотропными и стимулирующими ЦНС ЛС. Доказательные сведения об эффективности и безопасности в Кокрановской базе данных и других источниках доказательной информации отсутствуют. Не представлен в Фармакопее США. 1 КИ с 1988 г.

γ -аминомасляная + никотиновая кислота = ПИКАМИЛОН

(Лекарственные средства. Вып.3, 2006)

- **Класс:** психоаналептик и ноотропное средство
- **Фармакологические эффекты:** транквилизирующий, психостимулирующий, антиагрегантный и антиоксидантный; нормализации метаболизма тканей и влияние на мозговое кровообращение
- **Фармакокинетика:** проникает через ГЭБ; элиминация почками - в неизменном виде. $T_{1/2}$ – 0,51 ч
- **Показания к применению:** цереброваскулярная недостаточность; астенические состояния; депрессивные расстройства в пожилом возрасте; состояния, сопровождающиеся тревогой, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью. В составе комплексного лечения – для купирования **острой алкогольной интоксикации**; при хроническом алкоголизме – для уменьшения астеноневротических, постпсихотических расстройств; при алкоголизме в периоде абстиненции; для купирования **острой неосложненной интоксикации этанолом** в составе комплексной терапии вводят в насыщающей дозе 5 мг/кг и поддерживающей – 1,56 мг/кг/ч в объеме 2,5 л инфузионного раствора, в течение 4 ч, утром и вечером; алкогольная энцефалопатия. Улучшение переносимости физических и умственных нагрузок **Открытоугольная глаукома** (для стабилизации зрительной функции). В урологической практике (у детей старше 3 лет и у взрослых с расстройствами мочеиспускания) для **улучшения адаптационной функции мочевого пузыря (снижение гипоксии детрузора)**.
- **Противопоказания:** ХПН
- **Побочные эффекты:** раздражительность, возбуждение, тревожность, головокружение, головная боль, тошнота, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд)

Побочные эффекты при применении ноотропов

- Нарушение сна (пирацетам, фенотропил)
- Гиперстимуляция/возбуждение (пирацетам, фенотропил, пикамилон)
- Появление/обострение тревоги (пирацетам, пикамилон, ацефен)
- Обострение продуктивной симптоматики (пирацетам, ацефен)
- Провоцирование судорожной активности (пирацетам, инстенон)
- Экстрапирамидная симптоматика (циннаризин)
- Тремор (пирацетам, циннаризин)
- Повышение аппетита/увеличение массы тела (ацефен, циннаризин)
- Сонливость/седация (фенибут, циннаризин)