# Нейрометаболические стимуляторы

Ноотропы (греч. noos — мышление, разум; tropos — направление) — средства, оказывающие специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга. Они улучшают умственную деятельность, стимулируют познавательные функции, обучение и память, повышают устойчивость мозга к различным повреждающим факторам, в т.ч. к экстремальным нагрузкам и гипоксии. Кроме этого, обладают способностью снижать неврологический дефицит и улучшать кортикально-субкортикальные связи.

Концепция ноотропных средств возникла в 1963 году, когда бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia был синтезирован и внедрен первый препарат этой группы — пирацетам. Последующие исследования показали, что пирацетам облегчает процессы обучения и улучшает память. Подобно психостимуляторам, препарат повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих психостимуляторам побочных эффектов. В 1972 году К. Giurgea был предложен термин «ноотропы» для обозначения класса препаратов, положительно воздействующих на высшие интегративные функции мозга.

После успешного внедрения в лечебную практику пирацетама было синтезировано более 10 оригинальных ноотропных препаратов пирролидинового ряда, в настоящее время находящихся в фазе III клинических испытаний или уже зарегистрированных в ряде стран: оксирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам, цебрацетам, нефирацетам, изацетам, детирацетам и др. Эти ноотропные препараты, исходя из их химического строения, получили название «рацетамы». Вслед за ними стали формироваться и другие семейства ноотропных препаратов, включающие холинергические, ГАМКергические, глутаматергические, пептидергические и другие вещества; кроме того, была идентифицирована ноотропная активность у некоторых ранее известных веществ.

Единая классификация ноотропов на настоящий момент отсутствует, что обусловлено разнородностью данной группы веществ как по химическому строению, так и по механизму действия. Ноотропный эффект лекарственного средства может быть как первичным (непосредственное воздействие на нервную клетку), так и вторичным, обусловленным улучшением мозгового кровотока и микроциркуляции, антиагрегантным, антигипоксическим, противоотечным действием и т.п. В этом случае более корректно говорить о «ноотропном эффекте», а не о «ноотропном действии» препаратов.

Ряд веществ, относящихся к группе ноотропных средств, обладает достаточно широким спектром фармакологической активности, включающим противогипоксический, анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксантный и другие эффекты, при этом собственно ноотропный эффект иногда не является доминирующим.

В связи с этим выделяют группу «истинных» ноотропных препаратов, для которых способность улучшать мнестические функции является основным, а иногда и единственным эффектом, и группу ноотропных препаратов смешанного действия («нейропротекторы»), у которых мнестический эффект дополняется, а нередко и перекрывается другими, не менее значимыми проявлениями действия.

Для обозначения веществ этой группы существует ряд синонимов: нейродинамические, нейрорегуляторные, нейроанаболические или эутотрофические средства. В последние годы предлагается термин «нейрометаболические церебропротекторы». Эти термины отражают общее свойство препаратов — способность стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных нарушениях (аноксии, ишемии, интоксикациях, травме и т.д.), возвращая их к нормальному уровню.

Классификация ноотропов (нейрометаболических стимуляторов):

1. Производные пирролидина (рацетамы): пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др.

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

3. Производные пиридоксина: пиритинол, Биотредин.

4. Производные и аналоги ГАМК: гамма-аминомасляная кислота (Аминалон), никотиноил-ГАМК (Пикамилон), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (Фенибут), гопантеновая кислота, кальция гамма-гидроксибутират (Нейробутал).

5. Цереброваскулярные средства: гинкго Билоба.

6. Нейропептиды и их аналоги: Семакс.

7. Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, Биотредин.

8.Производные 2-меркантобензимидазола: этилтиобензимидазола гидробромид (Бемитил).

9. Витаминоподобные средства: идебенон.

10. Полипептиды и органические композиты: Кортексин, Церебролизин, Церебрамин.

11. Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:

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

- общетонизирующие средства и адаптогены: ацетиламиноянтарная кислота, Женьшеня экстракт, мелатонин, лецитин;

- психостимуляторы: сальбутиамин;

- антигипоксанты и антиоксиданты: оксиметилэтилпиридина сукцинат (Мексидол).

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.).

В настоящее время основными механизмами действия ноотропных средств считаются влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга. Нейрометаболические стимуляторы улучшают проникновение через ГЭБ и утилизацию 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 опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга, среди которых наибольшее значение имеют: моноаминергическая (пирацетам вызывает увеличение содержания в мозге дофамина и норадреналина, некоторые другие ноотропы — серотонина), холинергическая (пирацетам и меклофеноксат увеличивают содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и плотность холинергических рецепторов, холина альфосцерат, производные пиридоксина и пирролидина улучшают церебральную холинергическую проводимость), глутаматергическая (мемантин и глицин воздействуют через N-метил-D-аспартат (NMDA) подтип рецепторов).

В результате клинических исследований и экспериментов на животных выделен также целый ряд дополнительных механизмов, вносящих свой вклад в ноотропную активность нейрометаболических стимуляторов. Ноотропы оказывают 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) и нейропротективное действие (повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза). Значительную роль играет улучшение микроциркуляции в головном мозге за счет оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов.

Результатом комплексного воздействия ноотропных средств является улучшение биоэлектрической активности и интегративной деятельности 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). Повышение кортико-субкортикального контроля, улучшение информационного обмена в мозге, позитивное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа приводят к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. Способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание обозначать препараты ноотропного ряда как «стимуляторы познавания».

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

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

2. Мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость).

3. Повышение уровня бодрствования, ясности сознания (влияние на состояние угнетенного и помраченного сознания).

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

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

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

7. Антидепрессивное действие.

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

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

10. Антикинетическое действие.

11. Противопаркинсоническое действие.

12. Противоэпилептическое действие, влияние на эпилептическую пароксизмальную активность.

Из вышеперечисленных фармакодинамических свойств некоторые присущи всем ноотропным препаратам, другие — избирательны. В клинических условиях каждый препарат реализует весь спектр присущих ему свойств, и изолированно оценить каждое из них зачастую не представляется возможным.

Стимулирующее влияние ноотропов на психическую деятельность не сопровождается речевым и двигательным возбуждением, истощением функциональных возможностей организма, развитием привыкания и пристрастия, хотя в некоторых случаях они могут вызывать беспокойство и расстройство сна. Положительным свойством ноотропов является их малая токсичность, хорошая сочетаемость с препаратами других фармакологических групп и практическое отсутствие побочных действий и осложнений. Следует, однако, отметить, что фармакологическая активность большинства средств этой группы невысока, эффекты развиваются постепенно (как правило, после нескольких недель приема), что обуславливает необходимость назначения их в больших дозах и в течение длительного времени.

Первоначально ноотропы использовались, в основном, при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым синдромом. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины, в том числе в гериатрической, акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии.

Ноотропные средства применяют при деменции различного генеза (сосудистой, сенильной, при болезни Альцгеймера), хронической цереброваскулярной недостаточности, психорганическом синдроме, последствиях нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, интоксикации, нейроинфекции, интеллектуально-мнестических расстройствах (нарушение памяти, концентрации внимания, мышления), астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдроме, невротическом и неврозоподобном расстройстве, вегето-сосудистой дистонии, хроническом алкоголизме (энцефалопатия, психоорганический синдром, абстиненция), для улучшения умственной работоспособности. В детской практике показаниями к назначению ноотропов являются задержка психического и речевого развития, умственная отсталость, последствия перинатального поражения ЦНС, детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания. При острых состояниях в неврологической клинике (острый ишемический инсульт, черепно-мозговая травма) показана эффективность пирацетама, холина альфосцерата, глицина, Церебролизина. Некоторые ноотропы используют для коррекции нейролептического синдрома (деанола ацеглумат, пиритинол, пантогам, гопантеновая кислота), заикания (Фенибут, пантогам), гиперкинезов (Фенибут, гопантеновая кислота, мемантин), расстройств мочеиспускания (никотиноил-ГАМК, пантогам), нарушений сна (глицин, Фенибут, кальция гамма-гидроксибутират), мигрени (никотиноил-ГАМК, пиритинол, Семакс), головокружения (пирацетам, Фенибут, гинкго Билоба), для профилактики укачивания (Фенибут, ГАМК). В офтальмологии (в составе комплексной терапии) применяют никотиноил-ГАМК (открытоугольная глаукома, сосудистые заболевания сетчатки и желтого пятна), гинкго Билоба (старческая дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия).

Последнее десятилетие XX века отмечено высокими темпами исследовательской деятельности, связанной с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся ноотропных препаратов. До сих пор продолжаются поиски базисной гипотезы действия ноотропов, способной интегрировать уже известные аспекты механизма действия ноотропных средств и определить их дальнейшую судьбу. 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.