

УДК 615.21:615.015.21:616-009

И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОГЕРОПРОТЕКТОРНОГО СИНЕРГИЗМА ПРЕПАРАТА «ОЛАТРОПИЛ»

I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko

Фармакодинамічні аспекти нейрогеропротекторного синергізму препарату «Олатропіл»

I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko

Pharmacodynamic aspects of neurogeroprotective synergism of the drug "Olatropil"

Когнитивная дисфункция все больше привлекает внимание врачей и исследователей в связи с широким распространением данной патологии и отсутствием «идеальных» нейропротекторных средств для ее коррекции. В данной статье предложены варианты оптимизации ноотропной терапии препаратами пирacetam и гамма-аминомасляная кислота.

Нейромедиаторное и вазотропное действие пирacetama в ряде случаев оказываются недостаточно выраженными для достижения клинически значимого эффекта. Фармакодинамика гамма-аминомасляной кислоты в основном включает нейромедиаторное действие, влияние на энергетику нейрона, сочетанное успокаивающее и мягкое психостимулирующее действие, наличие противосудорожной активности. В то же время, ноотропный и особенно вазотропный эффекты гамма-аминомасляной кислоты недостаточно выражены, что требует дополнительного назначения других ноотропных либо вазотропных средств. При их совместном применении в виде фиксированной комбинации отмечен факт фармакодинамического синергизма монокомпонентов в составе оригинального препарата «Олатропил».

Таким образом, сочетание пирacetama с гамма-аминомасляной кислотой в препарате «Олатропил» позволяет снизить риск развития побочных эффектов пирacetama и оптимизировать ноотропную терапию каждым из препаратов в отдельности.

Ключевые слова: «Олатропил»; пирacetam; гамма-аминомасляная кислота; синергизм; нейрогеропротекция

Когнитивна дисфункція все більше привертає увагу лікарів і дослідників у зв'язку з широким розповсюдженням цієї патології і відсутністю «ідеальних» нейропротекторних засобів для її корекції. У цій статті запропоновані варіанти оптимізації ноотропної терапії препаратами пирacetam і гамма-аміномасляна кислота.

Нейромедіаторна і вазотропна дія пирacetama в низці випадків виявляються недостатньо вираженими для досягнення клінічно значущого ефекту. Фармакодинаміка гамма-аміномасляної кислоти в основному включає нейромедіаторну дію, вплив на енергетику нейрона, поєднану заспокійливу і м'яку психостимулюючу дію, наявність проти-судомної активності. У той же час, ноотропні та особливо вазотропні ефекти гамма-аміномасляної кислоти недостатньо виражені, що потребує додаткового призначення інших ноотропних або вазотропних засобів. При їх спільному застосуванні у вигляді фіксованої комбінації відзначений факт фармакодинамічного синергізму монокомпонентів в складі оригінального препарату «Олатропіл».

Таким чином, поєднання пирacetama з гамма-аміномасляної кислотою в препараті «Олатропіл» дозволяє знизити ризик розвитку побічних ефектів пирacetama й оптимізувати ноотропну терапію кожним з препаратів окремо.

Ключові слова: «Олатропіл»; пирacetam; гамма-аміномасляна кислота; синергізм; нейрогеропротекція

Cognitive dysfunction is increasingly attracting the attention of physicians and researchers due to a wide spread of this disease and the lack of "ideal" neuroprotective agents for their correction. This article suggests ways to optimize the nootropic therapy with the drugs piracetam and gamma-aminobutyric acid.

Neurotransmitter and vasotropic effects of piracetam in some cases are not sufficiently pronounced to achieve a clinically significant effect. Pharmacodynamics of gamma-aminobutyric acid mainly includes neurotransmitter action, the impact on the energy of the neuron, which combines soothing and mild stimulating effect and the presence of anticonvulsant activity. At the same time, nootropic and especially vasotropic effects of gamma-aminobutyric acid are not enough expressed, which requires the additional purpose of other neuroprotective or vasotropic agents. In their joint application in the form of a fixed combination have been marked the pharmacodynamic synergism of monocomponents of the original drug "Olatropil".

Thus, the combination of piracetam with gamma-aminobutyric acid in the drug "Olatropil" reduces the risk of piracetam side effects and optimize the nootropic therapy each of the drugs individually.

Key words: "Olatropil"; piracetam; gamma-aminobutyric acid; synergism; neurogeroprotection

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств. Особенно велика распространенность неврологических заболеваний с клиникой когнитивных нарушений среди лиц пожилого возраста. Согласно статистике ВОЗ, во всем мире насчитывается 47,5 млн людей с деменцией, и ежегодно происходит 7,7 млн новых случаев заболевания; это одна из основных причин инвалидности и зависимости среди пожилых людей во всем мире. По прогнозам, общее число людей с деменцией составит 75,6 млн человек в 2030 году и почти утроится к 2050 году и составит 135,5 млн [6, 8—10].

Наличие деменции существенно снижает качество жизни пациента и его родственников, вызывает трудности диагностики и лечения сопутствующих заболеваний, снижает комплаентность пациентов лечению [2, 18, 21, 22, 29].

Таким образом, одной из задач современной нейрофармакологии является разработка высокоэффективных и безопасных нейропротекторов для сохранения и продления активного творческого долголетия.

Фиксированные комбинации в неврологии — путь к повышению приверженности пациентов терапии

К ноотропам относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активизирующее влияние на процессы обучения, память, умственную деятельность, повышать устойчивость мозга к любому агрессивному воздействию и улучшать качество коммуникационной жизни больных (ВОЗ, 1991). Рынок ноотропных препаратов представлен в основном монокомпонентными средствами [3, 4, 7, 12].

Принимая во внимание тот факт, что лица с когнитивными нарушениями — это, преимущественно, полиморбидные пациенты пожилого возраста, включение препаратов комплексного политропного действия в состав

их терапии будет всецело способствовать уменьшению элементов полипрагмазии и тем самым повышать эффективность и безопасность терапии [1, 5, 14—16, 24—26, 28].

Общие принципы разработки фиксированных комбинаций в неврологии включают [23, 30]:

- комбинации не рациональны, если длительность действия их ингредиентов существенно отличается;
- включение вещества, уменьшающего побочные реакции другого, оправдано, если они несерьезны или редки;
- вещества с узким терапевтическим индексом не должны включаться в комбинации;
- высокий уровень доказательности для каждого из компонентов;
- высокий уровень доказательности для комбинации.

Преимущества и недостатки фиксированных комбинаций представлены в таблице.

Преимущества и недостатки фиксированных комбинаций

Преимущества	Недостатки
Упрощение режима фармакотерапии Уменьшение количества медикаментозных ошибок Улучшение показателя риск/польза Повышение комплаентности Снижение стоимости лечения	Потребности среднестатистического пациента не учитывают индивидуальных потребностей каждого больного Возможность суммации различных побочных эффектов каждого компонента

Пирацетам — ноотропное лекарственное средство, исторически первый (1972) и основной представитель данной группы препаратов, он остаётся одним из достаточно востребованных в ней. При применении пирацетама четко отслеживается дозозависимый эффект — применение достаточных доз пирацетама (не менее 1,2 г/сут) позволяет рассчитывать на получение ожидаемого результата. Наилучшие показатели эффективности лечения достигаются при назначении пирацетама в дозе 4,8 г/сут. Длительное применение препарата — не менее 3—4 недель — позволяет обоснованно судить о наличии или отсутствии клинического эффекта. Наилучшие показатели эффективности лечения достигаются при назначении пирацетама на протяжении 3-х месяцев [11—13, 27].

Существенными недостатками терапии пирацетамом является наличие побочных эффектов: возбуждение, головная боль, бессонница, раздражительность, беспокойство, наличие судорожного синдрома, у пожилых больных — провокация приступа стенокардии. Все это существенно снижает комплаентность пациентов и в ряде случаев требует дополнительной медикаментозной поддержки [13].

Нейромедиаторное действие пирацетама носит преимущественно модулирующий характер, относительно слабо выраженное вазотропное действие в ряде случаев оказываются недостаточно выраженными для достижения клинически значимого эффекта.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — важнейшее биогенное вещество, которое содержится в ЦНС и принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге: под влиянием ГАМК активируются энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение [12].

Фармакодинамика ГАМК включает нейромедиаторное действие, влияние на энергетику нейрона, сочетанное успокаивающее и мягкое психостимулирующее действие, наличие противосудорожной активности. Ноотропный и особенно вазотропный эффекты ГАМК недостаточно выражены, что требует дополнительного назначения других ноотропных либо вазотропных средств.

Сочетание пирацетама с ГАМК позволяет снизить риск развития побочных эффектов пирацетама и оптимизировать ноотропную терапию каждым из препаратов в отдельности.

Фармакодинамические аспекты препарата «Олатропил»

Механизм действия препарата «Олатропил» демонстрирует выраженный синергизм монокомпонентов препарата (рис. 1). Подобное сочетание позволяет уменьшить в 2 раза терапевтические дозировки каждого из действующих веществ, что, в свою очередь, приводит к снижению частоты возникновения и выраженности возможных побочных эффектов; нивелированию возбуждающего действия пирацетама и обеспечению более высокой безопасности и эффективности, что особенно важно в гериатрической практике.

Фармакологический потенциал препарата «Олатропил» более весомый, чем у обычных ноотропов благодаря наличию поливалентной фармакодинамики, а именно, собственно ноотропного, антиастенического, анксиолитического, вегето- и сосудостабилизирующего эффектов.

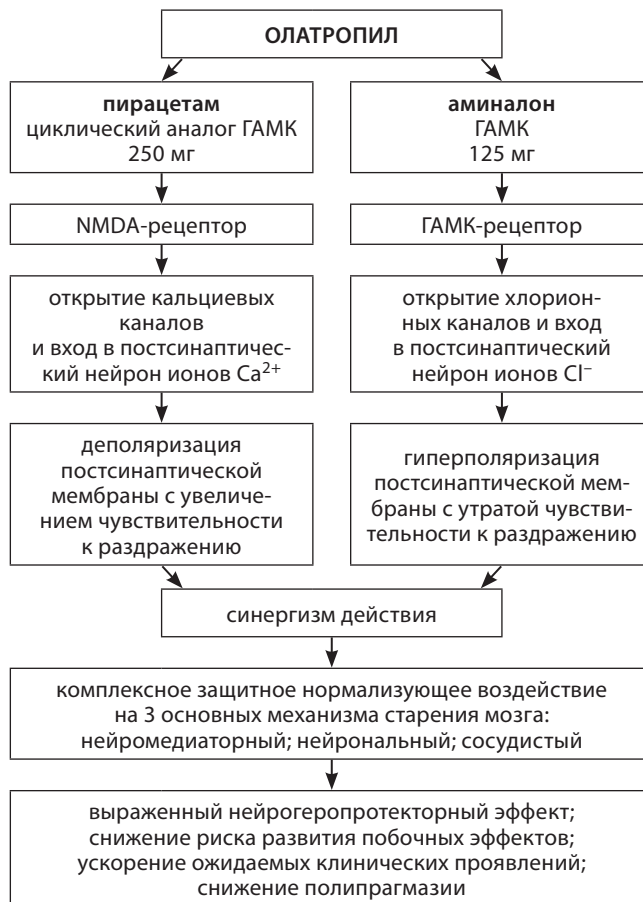


Рис. 1. Элементы фармакодинамики препарата «Олатропил»

Основными преимуществами «Олатропила» являются:

- комплексное действие на три основных механизма старения мозга (нейромедиаторный, нейрональный и сосудистый) обеспечивает нормализацию когнитивных функций;
- уменьшенные в 2 раза терапевтические дозировки снижают риск развития возможных побочных эффектов пирацетама (возбудимости, раздражительности, беспокойства, нарушений сна, приступов стенокардии у пожилых);
- более быстрый и значимый клинический эффект по сравнению с использованием пирацетама и аминалона в стандартных дозировках в качестве монотерапии;
- расширение терапевтического спектра действия и показаний к применению;
- уменьшение полипрагмазии при повышении эффективности лечения;
- улучшение комплаентности.

Важный элемент фармакодинамики препарата «Олатропил» — появление взаимодополняющих фармакологических эффектов его монокомпонентов (пирацетама и ГАМК), которые являются различными, далеко выходящими за рамки их собственного ноотропного потенциала. Это связано с возникновением нового фармакодинамического феномена в виде синергического потенцирования положительных ноотропных возможностей пирацетама и ГАМК при сочетанном введении с одновременным нивелированием неблагоприятных проявлений токсикодинамики пирацетама. Так, в данной фиксированной комбинации под воздействием ГАМК сглаживается возбуждающий эффект пирацетама. Это реализуется путем взаимодействия со специфическими ГАМК-рецепторами в различных регионах мозга, вследствие чего происходит открытие хлоридных каналов и вход в постсинаптический нейрон ионов Cl^- , что приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны с утратой чувствительности к раздражению. При этом достигается благоприятное влияние на нейродинамику, мозговое кровообращение, сочетание успокаивающего и мягкого психостимулирующего действия, что имеет своим результатом положительный эффект в отношении когнитивных и неврологических функций, церебральной гемодинамики, возможности достижения анксиолитического эффекта.

Элементы доказательности препарата «Олатропил»

Представленный спектр фармакодинамических свойств не только и не столько определяет терапевтическую эффективность препарата, как является доказательством его эффективности и переносимости при проведении многочисленных клинических исследований, ведь медицина XXI века — это доказательная медицина!

Так, в ходе сравнительного клинического изучения препаратов «Олатропил» и «Пирацетам» (рис. 2) показано, что «Олатропил» ускоряет темп сенсомоторных реакций на 14 %, повышает концентрацию внимания на 14 %, улучшает вербальное обучение на 20 %, улучшает кратковременную память на 47 % [19].

Рядом исследований подтвержден выраженный вегетостабилизирующий эффект препарата «Олатропил»: уменьшение проявления вегетативной дисфункции в 2 раза; снижение выраженности соматоформных симптомов на 17 % [17].

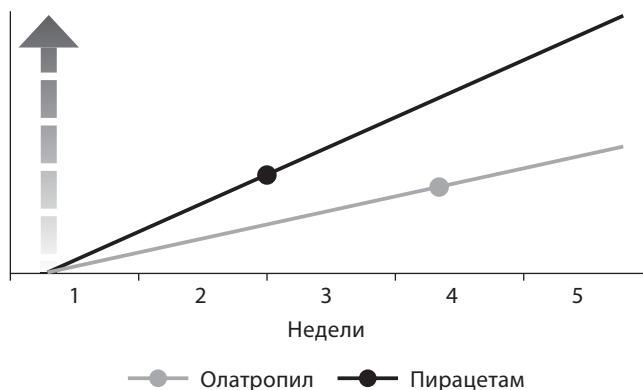


Рис. 2. Сравнительное изучение эффективности ноотропного действия препаратов «Олатропил» и «Пирацетам»

Выраженный антиастенический и анксиолитический эффекты препарата «Олатропил» (рис. 3) подтверждены позитивной динамикой симптомов на фоне проведенного лечения: улучшение самочувствия на 38 %; настроения — на 28 %; снижение уровня тревожности на 24 %; уменьшение депрессивной симптоматики на 56 %; повышение физической работоспособности на 37 % и активности — на 57 % [20].

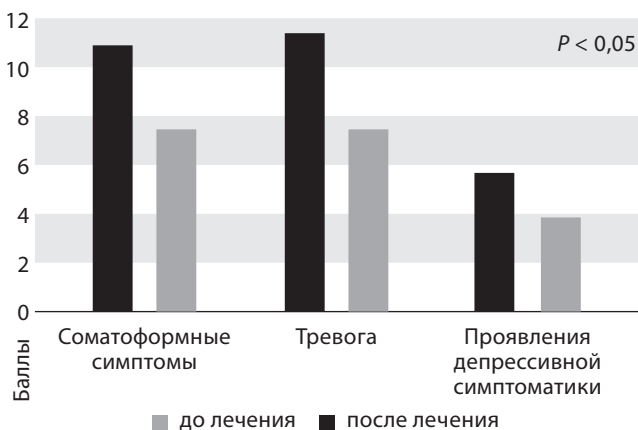


Рис. 3. Оценка динамики симптомов пациентов с когнитивными нарушениями до и после лечения препаратом «Олатропил»

Необходимо еще раз акцентировать внимание, что неврология — это та область практической медицины, в которой применение ноотропных средств обосновано с точки зрения клинической фармакологии и доказательной медицины. И если при острых формах заболеваний их применение носит вспомогательный характер (дополнение базовой терапии), то при хронических заболеваниях их роль существенно возрастает. При выборе препарата для профилактики и лечения когнитивных нарушений грамотный потребитель всегда будет выбирать препарат с наибольшей степенью доверия — уверенностью в его эффективности и безопасности. А ответственный специалист медицины и фармации будет руководствоваться данными доказательной медицины как наивысшей определяющей категорией в процессе проведения рациональной фармакотерапии.

«Олатропил» является препаратом выбора для профилактики и лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов

геронтологической практики. Уникальность механизма действия препарата заключается в возникновении факта фармакодинамического синергизма при сочетанном применении пирацетама и аминалона в составе одной лекарственной формы, что способствует усилению позитивных фармакологических эффектов и нивелированию ряда негативных элементов фармакодинамики препарата.

Список литературы

1. Байрак Д. М. О проблеме полипрагмазии вообще и в оториноларингологии в частности [Текст] / Д. М. Байрак // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 16. — С. 20.
2. Нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты синдрома умеренных когнитивных нарушений [Текст] / [Н. Ю. Бачинская, В. А. Холин, К. Н. Полетаева, А. А. Шулькевич] // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 1 (50), додаток. — С. 18.
3. Беленичев И. Ф. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее [Текст] / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, В. П. Стец // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 15 (155). — С. 10.
4. Бурчинский С. Г. Возможности и перспективы ноотропных средств при дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / С. Г. Бурчинский // Журнал практичного лікаря. — 2005. — № 2. — С. 51—55.
5. Голик В. А. Ренессанс ноотропной терапии: от истоков к новым областям клинического использования ноотропов при заболеваниях ЦНС [Текст] / В. А. Голик // Нейрон-ревю. — 2012. — № 2. — С. 2—22.
6. Деменция [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ. — 2015. — № 362. — Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru>.
7. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. — ДЕЦ МОЗУ, 2015. — Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua>.
8. Дзяк Л. А. Мнестические нарушения в неврологической практике (методические рекомендации для врачей-невропатологов) [Текст] / Л. А. Дзяк, Е. В. Мизякина. — Днепропетровск, 2005. — 23 с.
9. Захаров В. В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений / В. В. Захаров // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 10. — С. 797—801.
10. Захаров В. В. Нарушения памяти [Текст] / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. — М. : GEOTAR-Med, 2003. — 150 с.
11. Клиническая фармакология с элементами клинической биохимии : руководство для врачей и клинических провизоров [Текст] / под ред. С. В. Нагиева, Т. Д. Бахтеевой, И. А. Зупанца. — Донецк : Ноумедг, 2011. — 930 с.
12. Клінічна фармакологія : підручник [Текст] / О. Я. Бабак, О. М. Біловола, Н. П. Безугла та ін. ; за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана. — 2-е вид., перероб. та доп. — К.: Медицина, 2010. — 776 с.
13. Компендиум 2014 — лекарственные препараты [Текст] / под ред. В. Н. Коваленко. — Киев : Морион, 2014. — 2448 с.
14. Лазебник Л. Б. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы [Текст] / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, В. Н. Дроздов // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9. — № 12. — С. 29—34.
15. Методы определения уровня и причины снижения приверженности лечению [Текст] / [К. Р. Амлаев, З. Д. Махов, С. М. Койчуева и др.] // Вестник Ставропольского гос. ун-та. — 2012. — № 3. — С. 225—229.
16. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга [Текст] / [Т. С. Мищенко, И. В. Здесенко, А. В. Линская, В. Н. Мищенко] // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 2(40). — С. 7—17.
17. Статинова Е. А. Комбинированная ноотропная терапия в лечении умеренных когнитивных расстройств [Текст] / Е. А. Статинова, С. А. Селезнева // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16, вип. 3 (56). — С. 21—23.
18. Черний В. И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов) : методические рекомендации [Текст] / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Г. А. Городник. — Киев, 2007. — 72 с.
19. Эффективность и переносимость Олатропила в лечении органического поражения головного мозга [Текст] // [К. Н. Логановский, Н. Ю. Чупровская, Е. Ю. Антипчук и др.] // Журнал практического врача. — 2007. — № 2. — С. 46—53.
20. Ярош А. К. Клинико-экспериментальная оценка церебропротективного действия Олатропила [Текст] / А. К. Ярош, Е. Т. Дудко, Л. А. Громов // Клінічна фармація. — 2005. — № 1. — С. 12—15.
21. A Survey on Polypharmacy and Use of Inappropriate Medications [Text] / [S. Rambhade, A. Chakarborty, A. Shrivastava et al.] // Toxicol. Int. — 2012. — Vol. 19 (1). — P. 68—73.
22. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective [Text] / [J. Jin, G. E. Sklar, M. N. Oh et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. — 2008. — Vol. 4(1). — P. 269—286.
23. Giurgea C. The nootropic approach to the pharmacology of the integrative activity of the brain / C. Giurgea // Cond. Reflex. — 2003. — № 8 (2). — P. 108—115.
24. Guideline on fixed combination medicinal products [Text]. — European Medicines Agency, 2008.
25. Koper D. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy [Text] / D. Koper, G. Kamenski, M. Flamm // Family Practice. — 2013. — Vol. 30. — P. 313—319.
26. Kwan D. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients [Text] / D. Kwan, B. Farrell // CGS Journal of CME. — 2014. — Vol. 4. — P. 21—27.
27. Malykh A. G. Piracetam and piracetam-like drugs. From Basic Science to Novel Clinical applications to CNS Disorders [Text] / A. G. Malykh, M. R. Sadaie // Drugs. — 2010. — Vol. 70(3). — P. 287—312.
28. Nobili A. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium [Text] / A. Nobili, S. Garattini, P. Mannucci // Journal of Comorbidity. — 2011. — Vol. 1. — P. 28—44.
29. Peterson R. S. Consensus in mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease [Text] / R. S. Peterson, J. Touchon // EADS-ADCS Joint Meet. — 2005. — № 10. — P. 24—32.
30. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound / M. Duerden, T. Avery, R. Payne. — London : The King's Fund, 2013. — 56 p.

Надійшла до редакції 09.02.2016 р.

ЗУПАНЕЦ Ігорь Альбертович, доктор медических наук, професор, завідує кафедрою клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ), г. Харків, Україна

ШЕБЕКО Сергій Константинович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, г. Харків, Україна

ОТРИШКО Інна Анатольевна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, г. Харків, Україна

ZUPANETS Ihor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

SHEBEKO Serhii, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Lecturer of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

OTRISHKO Inna, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Lecturer of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine