

МЕСТО ПИРАЦЕТАМА В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

УДК 615.21
DOI: 10.17816/RCF15114-25

© **В.В. Востриков**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 16.01.2017
Принята к печати 02.03.2017

Ключевые слова:

пирацетам; механизм действия; экспериментальные и клинические исследования; клиническая фармакология и клинические эффекты.

Резюме

В обзоре рассмотрены этапы экспериментального и клинического исследования пирацетама в рамках доказатель-

ной медицины, его широкое практическое применение в различных областях клинической медицины. Акцентировано внимание на механизмах действия препарата, его свойствах и физиологических эффектах. Отмечена дозозависимость (эффективность применения высоких доз и длительных курсов) проявлений эффектов пирацетама.

PLACE OF PIRACETAM IN THE MODERN PRACTICE OF MEDICINE

© *V.V. Vostrikov*

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2017;15(1):14-25

Received: 16.01.2017
Accepted: 02.03.2017

◆ **Keywords:** piracetam; the mechanism of action; experimental and clinical research; clinical pharmacology and clinical effects.

◆ **Abstract.** The review considers the stages of experimental and clinical study of piracetam in the framework of evidence-based medicine, its wide practical

application in various fields of clinical medicine. The main attention pays to the mechanisms of action of the drug, its properties and physiological effects. The specific dose-dependent relation is revealed for the clinical effects of piracetam: the efficiency grows higher dependent on high doses and prolongation of courses.

Концепция ноотропных средств возникла в 1963 г., когда бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia был синтезирован и внедрен первый препарат этой группы — пирацетам (ноотропил). Исходя из того что пирацетам является циклическим аналогом основного тормозного медиатора нервной системы ГАМК, предполагалось, что он будет обладать антикинетическим свойством. Однако впоследствии Cornelia Giurgea в исследованиях, проведенных в 1972 г., обнаружил, что пирацетам улучшает когнитивные функции и память [36]. Подобно психостимуляторам, препарат повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих психостимуляторам побочных эффектов. Спустя два года после появления на мировом рынке препарата пирацетам (ноотропил), разработанного бельгийской фирмой УСВ, в 1972 г. С. Giurgea (1972) предложил термин «ноотропы» (греч. noos — мышление, разум; tropos — направление, стремление) для обозначения класса препаратов, положительно воздей-

ствующих на высшие интегративные функции мозга. Был поставлен вопрос о необходимости введения в классификацию нейро- и психотропных средств нового класса веществ — ноотропов [59]. С открытия пирацетама и началась история применения ноотропных препаратов, что явилось принципиально новым этапом в развитии психофармакотерапии и привело к формированию ноотропной концепции. Пирацетам — первый и «эталонный» представитель класса ноотропов, до настоящего времени является наиболее часто назначаемым препаратом этой группы.

Латинское название. Piracetamum (Видаль, 2006).

Синонимы. Ноотропил, Ойкамид, Пирабене, Пурамем, Луцетам, Апаган, Бреинох, Серебропан, Церетран, Циклоцетам, Синтилан, Динасел, Динаген, Энцефалукс, Еументал, Евувифор, Фортеинурал, Габасет, Герисетам, Мерапиран, Нейтрофин, Нооцебрил, Нооцефал, Нормарбразин, Норотроп, Норзетам, Пиратам, Пирроксил, Стимубрал, Стимокартекс и др.

Торговые названия. «Луцетам», «Мемотропил», «Ноотропил», «Пиратропил», «Пирацетам МС», «Пирацетам-АКОС», «Пирацетам-Рихтер», «Пирацетам-Русфар», «Пирацетам-Ферейн», «Эскотропил».

CAS: 7491-74-9.

АТХ: N06BX03.

ИЮПАК: 2-оксо-1-пирролидинилацетамид.

Брутто-формула: $C_6H_{10}N_2O_2$.

Пирацетам имеет по химической структуре сходство с нейромедиатором ГАМК и иногда рассматривается как производное этой аминокислоты (рис. 1), однако в организме он в ГАМК не превращается и содержание ГАМК в мозге после применения препарата не повышается, но в относительно больших дозах и при повторном введении пирацетам способен усиливать ГАМК-ергические тормозные процессы [13, 92].

Фармакологическая группа. Группа ноотропов, (нейрометаболические стимуляторы).

Описание лекарственной формы, состав и форма выпуска. Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте; рН водных растворов 5,0–7,0. Лекарственные формы — гранулы для приготовления сиропа (для детей), капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, раствор для приема внутрь, сироп.

- Для приема внутрь: капсулы по 400 мг в упаковке по 60 шт. (П824 № 00818, 194S538F4); таблетки, покрытые оболочкой, по 800 мг в упаковке по 30 шт. (П824 № 003725, 194S551F3). Таблетки, покрытые оболочкой, по 1200 мг в упаковке по 20 шт. (П824 № 003725, 194S613F3). Флакон с 20 % раствором объемом 125 мл (в 1 мл 200 мг) (П824 № 003725, 194S553F11).
- Для парентерального введения: ампулы, содержащие пирацетам 1 г/5 мл, в упаковке по 12 шт. (П824 № 00818, 194S537F11); ампулы, содержащие пирацетам 3 г/15 мл, в упаковке по 4 шт. (П824 № 00818, 194S550F12); раствор для внутривенной инфузии во флаконе, содержащем 12 г пирацетама в объеме 60 мл (П824 № 003725, 194S615F12).

Выявленная эффективность пирацетама создала большое число проблем. В частности, экспериментальные исследования хотя и предоставили доказательства церебральной эффективности препарата, но не могли рассматриваться в качестве предиктора ноотропной эффективности в клинике, поскольку ноотропная функция — уникальное свойство человека [1]. В отличие от препаратов других психотропных классов, пирацетам характеризуется не селективным, а «веерным» механизмом действия, влияя на метаболические, биоэнергетические процессы в нервной клетке, повышая скорость оборота информационных макромолекул, активируя синтез белка и др. [50, 68].

Препарат оказывает целый ряд физиологических воздействий, при этом механизм его действия,

по-видимому, не имеет отношения к свойствам нейромедиатора. Точная модальность действия пирацетама является спорным вопросом, но все больше накапливается данных за то, что его базовым эффектом является восстановление мембранной текучести, хотя пока еще и нет по этому эффекту основательных данных [76, 92]. Восстановление мембранной текучести не клеточно- и не органоспецифично [42, 92] и может поэтому объяснять такое разнообразие физиологических эффектов препарата, так как известно, что текучесть мембран воздействует на многие виды мембранной активности, включая мембранный транспорт, химическую секрецию и связывание и стимуляцию рецепторов [76, 77, 92].

Основной механизм действия пирацетама, как и многих других ноотропов, связан с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, повышением скорости оборота информационных макромолекул и активацией синтеза белка [11, 26]. В результате этого пирацетам проявляет выраженное нейропротективное и противосудорожное действие и улучшает нейропластичность. Предполагается, что пирацетам улучшает нейропластичность в случае, если нейронные цепи еще поддаются восстановлению [46]. В эксперименте было показано, что на фоне лечения пирацетамом снижается амилоидобусловленное повреждение клеточных мембран [1, 92]. Особое значение данному механизму действия придается при старении. В реализации данных эффектов пирацетама выделяют два основных направления действия — нейропротективное и сосудистое. На сосудистом уровне он, вероятно, снижает агрегацию тромбоцитов за счет увеличения деформируемости эритроцитов, адгезию эритроцитов к сосудистому эндотелию, вязкость плазмы и цельной крови, тормозит развитие сосудистых спазмов и облегчает микроциркуляцию [1, 4, 6, 23, 27, 48, 68, 92]. Уменьшение спазма сосудов без вазодилаторного эффекта и гипотензии позволяет пирацетаму оказывать положительное влияние на мозговое кровообращение, не сопровождающееся изменением общей

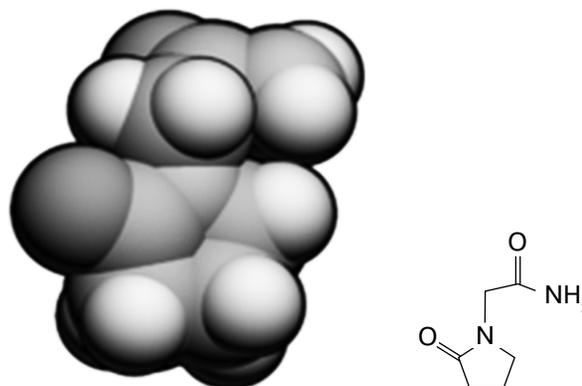


Рис. 1. Пространственная модель и химическая формула пирацетама (ноотропила)

гемодинамики [34, 69]. Такое разнообразие физиологических эффектов и объясняет его применение по целому ряду клинических показаний, что находит отражение в результатах множества исследований, проведенных в последние десятилетия [22, 34, 51, 53, 54, 66, 92, 93].

Влияние пирарцетама на утилизацию кислорода и обмен глюкозы зависит от условий, в которых протекает этот процесс, — аэробных или анаэробных. В аэробных условиях препарат увеличивает поглощение кислорода и гликолиз приблизительно на 30 %. В условиях гипоксии он усиливает гликолиз, увеличивая синтез АТФ и кругооборот АТФ-цАМФ в нейроне за счет активации пентозофосфатного цикла (окислительное расщепление глюкозы по пентозофосфатному шунту) с образованием НАДФН — важнейшего источника энергии для мозгового обмена веществ [9, 24]. Функционирование данного шунта связано с образованием веществ, нейтрализующих свободные радикалы и препятствующих перекисному окислению липидов мембран [1]. Причем, как показано во многих работах [1, 12, 39], этот процесс (стимуляция активности аденилаткиназы) происходит не за счет анаэробного окисления, так как уровень лактата при этом не повышается. Некоторые авторы [1, 7, 12] предполагают, что такое увеличение синтеза АТФ без повышения лактата может быть результатом включения пока еще не изученных путей метаболизма кислорода. Индукция пирарцетамом пентозофосфатного, гексозофосфатного циклов и аденилаткиназы также, вероятно, в конечном счете ведет к улучшению утилизации кислорода в головном мозге [7, 39], что подтверждается введением препарата больным острым ишемическим инсультом, когда в зоне поражения и окружающей ее функционально неактивной зоне увеличивается метаболизм глюкозы, локальный мозговой кровоток, коэффициент экстракции и локальный метаболизм кислорода [11, 93].

В процессе применения пирарцетама происходит увеличение или активация фосфолипаз с повышением обмена фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, белкового синтеза, а также синтеза и кругооборота цитохрома b5 [1]. При этом пирарцетам увеличивает текучесть мембраны при старении и ингибирует процессы перекисного окисления липидов [77, 78, 93].

Пирарцетам оказывает важное воздействие на нейромедиацию, которое не ограничивается каким-то одним типом нейромедиатора. Препарат взаимодействует с системой нейротрансмиттеров, оказывая модулирующее действие на холинергическую [76, 84, 88, 94], серотонинергическую [91], норадренергическую [81] и глутаматергическую [86, 93] нейротрансмиссию, что особенно важно, поскольку нарушения синаптической передачи с участием ацетилхолина и глутамата обуславливают «возрастные» нарушения памяти и других когнитивных функций [34, 86, 89]. При исследовании

влияния пирарцетама на основные нейромедиаторные процессы выявлено, что, несмотря на то что по своей химической структуре пирарцетам можно рассматривать как циклическое производное ГАМК, согласно данным фармакокинетического исследования препарата [63, 77], циклическая часть его молекулы не подвергается размыканию с образованием ГАМК, которая могла бы оказывать прямой эффект. В связи с этим у пирарцетама не было выявлено собственных участков связывания и не обнаружен аффинитет к большинству известных рецепторов: α_1 -, β - и β_2 -адренорецепторов, мускариновых, серотониновых, опиатных, дофаминовых, аденозиновых и бензодиазепиновых [64, 76].

Вместе с тем пирарцетам усиливал сопряжение между глутаматными рецепторами и фосфолипазой C, а также вызывал увеличение максимальной чувствительности специфических сайтов для 3Н АМРА в синаптических мембранах коры мозга крыс [49, 88]. Кроме того, у пирарцетама выявлена способность значимо увеличивать плотность NMDA-рецепторов в переднем мозге примерно на 20 % и влиять на NMDA-рецептор путем изменения ионных токов кальция, натрия, калия [49, 86, 93].

Сравнительное исследование [84] влияния пирарцетама на уровень биогенных моноаминов в коре мозга, полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга показало, что препарат разнонаправленно влияет на основные нейромедиаторные системы в различных участках головного мозга. Так, пирарцетам достоверно повышает содержание серотонина (5-НТ) во фронтальной коре мозга и уменьшает — в полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга [91]. Уровень дофамина под воздействием пирарцетама повышается во фронтальной коре и полосатом теле [81]. Влияние пирарцетама на холинергическую систему мозга проявляется в усилении синтеза и выброса ацетилхолина, обратного захвата холина в мозге, в повышении чувствительности и числа мускариновых рецепторов [64]. При исследовании скорости оборота моноаминов установлено, что пирарцетам ускоряет оборот дофамина в коре мозга и гипоталамусе и замедляет его в полосатом теле, ускоряет оборот норадреналина в стволе мозга и замедляет его в полосатом теле и гипоталамусе, ускоряет оборот 5-НТ в коре мозга и замедляет его в полосатом теле, гипоталамусе и стволе [84].

Исследования в области экспериментальной фармакологии позволили выделить основные фармакологические эффекты, присущие пирарцетаму, как и всем другим ноотропным препаратам:

- улучшение процессов обучения и памяти у хорошо или плохо обучающихся интактных животных при использовании стандартных условно-рефлекторных методов, лабиринтов и оперантного поведения;
- коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными внешними воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна и т. д.);

- повышение устойчивости мозга к различным вредным воздействиям (гипоксия, интоксикация, понижение или повышение температуры и т. д.);
- специфические эффекты на вызванные потенциалы и спектры мощности ЭЭГ — увеличение амплитуд транскаллозальных вызванных потенциалов, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание межполушарной асимметрии;
- коррекция нарушений функций ЦНС и неврологических дефицитов, возникающих при старении и у молодых животных, родившихся от самок, подвергшихся вредным воздействиям (алкоголизация, интоксикация, гипоксия);
- улучшение специфических гемореологических показателей и нормализация нарушенного мозгового кровообращения при отсутствии прямого влияния на сосуды.

Сводные данные о проведенных исследованиях пираретама с указанием применяемых доз и длительности терапии представлены в табл. 1. В нее вошли только те зарубежные исследования, в которых при лечении пираретамом достоверно обнаруживался положительный эффект по сравнению с плацебо или контрольной группой.

Препарат также стимулирует межполушарный обмен информацией, что лежит в основе восстановления утраченных после инсульта речевых функций. Описано влияние пираретама на вестибулярную систему за счет воздействия на механизмы передачи сигналов от источников зрительной и проприоцептивной чувствительности или влияния на вестибулярное ядро в стволе головного мозга, а также положительный эффект пираретама в качестве противосудорожного средства [18, 22, 44, 56]. В ряде исследований было показано усиление пираретамом противосудорожного действия карбамазепина [65, 74, 75] и диазепамом [72].

Важное достоинство пираретама — отсутствие связывания с белками крови [19, 93] и образования метаболитов, что делает его применение более прогнозируемым и существенно снижает риск развития возможных побочных эффектов.

Фармакокинетика. Являясь хорошо растворимым и химически стабильным препаратом, пираретам быстро всасывается при пероральном приеме. Биодоступность препарата составляет около 100 %, а максимальная концентрация в крови наблюдается через 1 час после перорального приема [8, 61]. При однократном приеме в дозе 2 г пиковые концен-

■ Таблица 1. Анализ исследований пираретама (ноотропила)

Заболевание	Автор, год	Число пациентов	Доза, г/сут	Длительность терапии
Злоупотребление активными веществами				
Алкогольная абстиненция	F. Fischer et al., 1993	113**	24 (в/в)	3–5 дней
Героиновая абстиненция	H. Chaudhry et al., 1990	20**	3	2 дня
			1,2	5 дней
Депрессия				
Инволюционная депрессия	A. Borromei et al., 1989	33**	9	3 мес.
Вегетативные проявления	M. Roglev, 1987	50**	1,6	н/д
Импотенция	G. Azocar Hidalgo et al., 1990	40	1,2	н/д
Органическое поражение головного мозга				
Болезнь Альцгеймера, СДАТ, сосудистая, мультиинфарктная, когнитивные нарушения в пожилом возрасте	L. Parnetti et al., 1991	115	2,4	6 мес.
	J. Poitrenaud et al., 1993	31	3	3 мес.
	M. Trillet et al., 1992	30	8	12 мес.
Эпилепсия				
Эпилепсия, миоклонус-эпилепсия, вторичная эпилепсия	P. Brown et al., 1991	20*	6,4–16,8	14 дней
	P. Genton et al., 1995	12	24–45	6 мес.–1 год
	A. Ikeda et al., 1996	60	9–24	н/д
	R. Guerrini et al., 1996	11*	4,8–9,6	4–12 мес.
Различные психические расстройства				
Шизофрения, МДП, реактивные депрессии, черепно-мозговая травма, атеросклеротические психозы, алкоголизм, неврозы	V. Yonchev et al., 1991	138**	1–2	Курсовая доза
Хронические психические расстройства в пожилом возрасте				
Шизофрения, параноидные психозы, олигофрения	O. Asencio Rodriguez, 1991	53**	1	2 года
<i>Примечание.</i> н/д — нет данных; * — в некоторых случаях комбинированная терапия, а в некоторых — монотерапия; ** — комбинированная терапия во всех случаях. СДАТ — сосудистые нарушения атеросклеротического типа; МДП — маниакально-депрессивный психоз (бициклическое расстройство)				

трации пирарцетама в плазме крови (40–60 мкг/мл) достигаются через 30 минут после приема, а максимальные концентрации в ликворе — через 5 часов [61]. $C_{max} = 27,0 \pm 5,0$ мкг/мл; $T_{max} = 0,83 \pm 0,35$ ч; $AUC_{0-12} = 138,9 \pm 25,2$ мкг/л · ч; $\beta = 0,152 \pm 0,039$ ч; $D = 800$ мг [43]. Проникает во все ткани организма, в том числе через ГЭБ и плацентарный барьер, а также через фильтрующие мембраны аппаратов для гемодиализа, накапливается в мозговой ткани, во внутренних органах [57, 77]. Пирарцетам избирательно накапливается в тканях коры головного мозга, преимущественно в лобных, теменных и затылочных долях, в мозжечке и базальных ганглиях.

Выделяется в основном почками в неизменном виде, почечная экскреция достигает 95 % введенной дозы и заканчивается в течение 30 часов. Почечный клиренс пирарцетама у здоровых добровольцев составляет 86 мл/мин [62]. Период полувыведения препарата из плазмы крови — 4–5 часов, из ликвора — 8,5 часа. Пирарцетам сохраняет активность в неизменном виде и не метаболизируется в организме ни одного биологического вида [8, 62]. Фармакокинетика пирарцетама не изменяется у больных с печеночной недостаточностью.

Фармакодинамика. Активным компонентом препарата является пирарцетам, циклическое производное ГАМК. Пирарцетам является ноотропным средством, непосредственно воздействующим на мозг, улучшающим когнитивные (познавательные) процессы. Ингибирует агрегацию тромбоцитов и восстанавливает эластичность мембраны эритроцитов, уменьшает адгезию эритроцитов. В дозе 9,6 г снижает уровень фибриногена и факторов Виллибранда, на 30–40 % удлиняя время кровотечения. Оказывает протекторное и восстанавливающее действие при нарушении функции головного мозга вследствие гипоксии и интоксикации.

Показания к применению. Благодаря своим свойствам пирарцетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, алкогольной и опиоидной зависимости, травм и различных дегенеративных поражений мозга и т. п.

W. Herrmann и K. Stephan (1992) провели реанализ ранее опубликованных данных третьей фазы клинических испытаний пирарцетама. В результате исследования пирарцетам показал улучшение на 50 % и выше ($p < 0,001$) по трем из четырех исследуемых показателей, в то время как у плацебо эти величи-

ны составили 0–6 %. Результаты другого 6-месячного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [54] свидетельствовали, что пирарцетам по сравнению с плацебо существенно повышал первоначальные показатели психометрических тестов. Особенно значительное отличие пирарцетама от плацебо проявилось в поведенческих тестах, что позволило авторам сделать вывод о способности пирарцетама улучшать самостоятельность и взаимодействие с окружающей средой у таких пациентов. Следует обратить внимание на то, что применение пирарцетама наряду с улучшениями в когнитивной сфере сопровождалось редукцией сопутствующей психопатологической симптоматики — депрессивных и других расстройств [31, 87].

В открытом многоцентровом исследовании [53] 5306 пациентов в возрасте 14–96 лет с признаками цереброваскулярной недостаточности принимали пирарцетам по 1200 мг/сут в течение 4 нед. Переносимость препарата была оценена как очень хорошая, лишь у 6,6 % пациентов отмечены незначительные побочные эффекты — нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, головные боли. Сходные данные получены в ходе другого многоцентрового исследования [22], в котором оценивалась эффективность пирарцетама у 11 654 пациентов, средний возраст которых составлял 64 года. Результаты исследования показали высокую эффективность пирарцетама: 70 % врачей и 90 % пациентов отметили положительные эффекты препарата и только 7 % пациентов жаловались на побочные эффекты.

В опубликованном T. Waegemans et al. (2002) метаанализе, проведенном по методологии, разработанной Кохрановским обществом (Cochrane Collaboration), включающем 19 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, оценивалась эффективность применения пирарцетама для лечения когнитивных расстройств. Результаты метаанализа продемонстрировали статистически значимую разницу между индивидуальными показателями при лечении больных пирарцетамом и плацебо, подтвердив таким образом эффективность пирарцетама при лечении больных с когнитивными расстройствами.

Данные проведенного V. Winblad (2005) метаанализа показали, что более 60 % больных, принимавших пирарцетам, дали улучшение КГВП (клиническое глобальное впечатление перемены) по сравнению с примерно 30 % больных, принимавших плацебо (табл. 2).

■ Таблица 2. Влияние пирарцетама и плацебо на клиническое глобальное впечатление перемены (Waegemans T. et al., 2002)

Метаанализ случаев	Эффект	Пирарцетам	Плацебо
Все случаи наблюдения	Улучшение	63,9 % (n = 481)	34,1 % (n = 227)
	Без изменения/хуже	36,1 % (n = 272)	65,9 % (n = 438)
Случаи, включенные в базу Cochrane	Улучшение	60,9 % (n = 481)	32,5 % (n = 227)
	Без изменения/хуже	39,1 % (n = 309)	67,5 % (n = 471)

Пирацетам успешно применяется при лечении зависимости от алкоголя (абстинентные состояния) и алкогольного делирия [37]. Результаты исследования больных, находящихся в абстинентном и предделириозном состоянии и получающих пирацетам, показали достаточно высокую эффективность пирацетама в исследуемой группе: «очень хорошая» в 57 %, «хорошая» в 30 %, «удовлетворительная» в 11 % и «неудовлетворительная» только в 2 % случаев, причем эти результаты не зависели от выраженности предделириозной симптоматики [17, 21, 22, 38, 55]. Существенное улучшение всех симптомов было отмечено уже через 30 минут после введения пирацетама, а в дальнейшем отмечался их последующий регресс. Это исследование позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования пирацетама при терапии острой алкогольной абстиненции благодаря быстрому наступлению положительного эффекта, отсутствию привыкания и возможности уменьшения доз бензодиазепинов. В случае неэффективности такого лечения авторы рекомендуют комбинировать его с тиапридом, транквилизаторами или антиконвульсантами.

С целью повышения эффективности терапии героиновой абстиненции пирацетам назначали в комплексе с основной терапией (транквилизаторы, анальгетики, антигистаминные и снотворные средства) [2, 20, 21, 28]. При этом в группе пациентов, лечившихся пирацетамом, наряду с купированием абстинентного синдрома отмечалась редукция влечения к героину.

Ряд исследований посвящен изучению эффективности пирацетама при лечении больных шизофренией [2, 4, 10, 58], где в результате терапии данным препаратом улучшение отмечено у 90,5 % больных, причем почти у 68 % можно было оценить значительное улучшение. Наилучший клинический результат достигнут у больных вялой депрессией, состояние которых до лечения характеризовалось вялостью, слабостью, расстройствами внимания [32, 73].

При длительной терапии (в течение одного года) когнитивных нарушений пирацетамом в дозе 8 г/сут отмечается замедление темпа прогрессирования деменции в основном в мнестической сфере при болезни Альцгеймера [40, 41, 93].

Вопросам сочетанного применения пирацетама и других психотропных препаратов посвящено много исследований. Пирацетам способен усиливать противосудорожный эффект бензодиазепиновых производных, фенобарбитала, фенитоина [25, 56, 59, 71]. Эффективность комбинированного использования пирацетама и антиконвульсантов (карбамазепина, клоназепама) доказана при миоклониях различного генеза [56] и миоклонус-эпилепсии [68, 93], при этом на эффективность вальпроатов этот препарат влияния не оказывал. На фоне применения пирацетама у пациентов повышались мо-

тивация, внимание, уменьшались явления депрессии, инсомнии, что, однако, может быть отражением улучшения основного заболевания [47, 52].

Повышение возможностей тимоаналептической терапии при применении пирацетама изучалось у больных с резистентной депрессией [30, 31], где отмечена значительно более существенная редукция вегетативных симптомов, особенно у пациентов с эмоциональной и двигательной заторможенностью.

Положительные данные получены при использовании пирацетама как профилактического средства, предотвращающего развитие экстрапирамидных расстройств при терапии нейролептиками (протективное действие) [5, 10]. При этом, не обладая собственным антипаркинсоническим эффектом, пирацетам, как и другие ГАМК-ергические средства, в силу своего ГАМК-ергического действия может играть определенную роль в купировании экстрапирамидных расстройств.

Почти во всех исследованиях отмечается высокая переносимость препарата. Несмотря на то что пирацетам способен вызывать некоторые побочные эффекты, такие как нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, головные боли, они встречались только в 6,6–7 % случаев [2, 22].

Основными показаниями к применению пирацетама являются:

- 1) нарушения мозгового кровообращения (интенсивная терапия ишемического инсульта и реабилитация после него, декомпенсация хронической недостаточности мозгового кровообращения, острая фаза травматических поражений мозга, коматозные состояния);
- 2) нарушение памяти и других высших психических функций («физиологическое» старение, деменция, задержка психического развития, затруднение обучения);
- 3) речевые нарушения (афазия, дизлексия (особые трудности обучения письменной речи) у детей);
- 4) головокружение;
- 5) энцефалопатии (алкогольная и опийная зависимость, лекарственная интоксикация, последствия нейроинфекции, постгипоксические состояния);
- 6) психозы, астено-депрессивные состояния, апатические состояния при шизофрении, депрессивные состояния, резистентные к антидепрессантам (в составе комплексной терапии), коррекция побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами.

Особенностью пирацетама является то, что его фармакологическое действие проявляется только в условиях длительного повторного введения препарата в достаточно высоких дозах [35]. Наиболее широкое применение пирацетам получил при лечении расстройств пожилого возраста, в том числе психоорганического синдрома различного генеза [24]. Основные достоинства, недостатки и лекар-

■ Таблица 3. Основные достоинства, недостатки и лекарственное взаимодействие пирацетама (ноотропила)

Достоинства	Недостатки	Лекарственное взаимодействие
<ul style="list-style-type: none"> Улучшает кровообращение в ишемизированных участках, обмен веществ в мозге. Повышает устойчивость его тканей к гипоксии и токсическим воздействиям. Усиливает потенциальные нейрофизиологические возможности. Активизирует умственную деятельность (мышление, обучение, память). Восстанавливает и стабилизирует функции мозга. Улучшает настроение, внимание, память у больных и здоровых людей. Оказывает некоторое противосудорожное действие 	<ul style="list-style-type: none"> Повышенная возбудимость, нервозность, раздражительность, бессонница. Слабость, сонливость. Головокружение, тремор. Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Стенокардия. Препарат противопоказан при конечной стадии почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 1 года, гиперчувствительности к препарату 	<ul style="list-style-type: none"> В пожилом и старческом возрасте усиливает действие антиангинальных препаратов, снижает потребность в нитроглицерине, повышает эффективность антидепрессантов. Совместный прием 1,6 г пирацетама с алкоголем не влияет на концентрацию пирацетама и алкоголя в сыворотке крови. При назначении совместно с тироксином и трийодтиронином были отмечены беспокойство, раздражительность и расстройства сна

ственное взаимодействие пирацетама приведены в табл. 3.

Переносимость. Пирацетам очень хорошо переносится [50]. При приеме препарата несколько усиливается гиперкинез, увеличивается нервозность, сонливость, депрессия и астения, хотя частота возникновения каждого из этих состояний составляет меньше 2 %. Поскольку пирацетам выводится из организма почками, следует соблюдать осторожность при лечении больных с почечной недостаточностью [57, 93] и назначать его в соответствии со схемой дозирования (табл. 4). Пожилым больным при длительной терапии препаратом доза корректируется под контролем функционального состояния почек.

Побочные действия: возможны повышенная раздражительность, возбудимость, нарушение сна, головная боль, диспептические расстройства, сексуальная стимуляция, повышенная двигательная активность, у больных пожилого возраста изредка отмечается обострение коронарной недостаточности. У детей, особенно с умственной отсталостью, возможно появление суетливости, беспокойства, неусидчивости, двигательной расторможенности, неконцентрируемости внимания, неуравновешенности, раздражительности, конфликтности [14–16, 32, 36]. Оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами. Имеются единичные сообщения о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), кожных аллергических реак-

циях, головных болях, головокружении при приеме препарата в дозах, превышающих 2400 мг [26].

Противопоказания и лекарственное взаимодействие. В результате почечного клиренса дозировка пирацетама должна контролироваться у больных с почечной недостаточностью, и это лекарство противопоказано больным с конечной стадией почечного заболевания при клиренсе креатина менее 20 мл/мин. Пирацетам не должен прописываться больным с мозговым кровоизлиянием. Хотя исследования репродуктивной функции на животных не выявили никакого риска для плода, исследования на людях еще не проводились, и поэтому нужно избегать применения пирацетама для лечения беременных или кормящих грудью женщин. Пирацетам не метаболизируется печенью и не связывается альбуминами плазмы, поэтому потенциал лекарственного взаимодействия невелик. Хотя пирацетам усиливает противосудорожное действие карбамазепина, не отмечалось никакого взаимодействия с вальпроатом натрия [47].

Весьма популярными в последние годы стали комбинированные препараты ноотропного действия, в состав которых входит пирацетам. Представляется вполне обоснованным сочетание в одной таблетке/капсуле ноотропного и вазотропного компонентов [35]: например, пирацетама и циннаризина — фезам, пирацетама и оротовой кислоты (промежуточный продукт пиримидиновых оснований,

■ Таблица 4. Дозирование пирацетама при почечной недостаточности

Почечная недостаточность	Клиренс креатинина, мл/мин	Дозирование
Норма	> 80	Обычная доза
Легкая	50–79	$\frac{2}{3}$ обычной дозы в 2–3 приема
Средняя	30–49	$\frac{1}{3}$ обычной дозы в два приема
Тяжелая	< 30	$\frac{1}{6}$ обычной дозы однократно
Конечная стадия	–	Противопоказано

участвует в синтезе нуклеиновых кислот, усиливает образование альбуминов в печени, особенно в условиях длительной гипоксии, улучшает регенеративные функции и повышает анаболизм) — ороцетам, пирацетама и диазепама — диапирам [15, 21, 24]. Однако такие препараты следует рекомендовать при преобладании симптомов, связанных с собственно сосудистым компонентом: пульсации в голове, головокружениях и головной боли сосудистого характера, в ряде случаев — при повышенной возбудимости и тревожности, при мигрени, когда целесообразно сочетание эффектов пирацетама — спазмолитического и седативного действия — при относительно кратких курсах приема. Кроме того, сочетание пирацетама и циннаризина может быть показано в отдельных случаях при наличии у пациентов реакции выраженной возбудимости в ответ на повышенные дозы пирацетама в качестве монопрепарата.

Особые указания: в связи с влиянием пирацетама на агрегацию тромбоцитов рекомендована осторожность при назначении препарата больным с нарушением гемостаза, во время больших хирургических операций или больным с симптомами тяжелого кровотечения.

Диапазон терапевтических доз. Число публикаций клинических исследований этого препарата возросло в 80–90-х гг. прошлого столетия и превысило 1000 работ [79, 85]. Одним из вопросов, связанных с практическим применением пирацетама и требующих самостоятельного изучения, является выбор доз препарата [83].

Одной из теоретических предпосылок методики выбора дозы пирацетама является концепция обратной *U*-зависимости эффективности ноотропных препаратов от их дозы [69]. Согласно этой концепции каждому ноотропному препарату свойственно ограниченное «терапевтическое окно», при котором наиболее эффективными являются средние дозировки, а малые и высокие — малоактивны. Эта точка зрения подтверждается в исследованиях зависимости изменений электрофизиологических характеристик и показателей операторской деятельности от разных доз пирацетама у здоровых добровольцев [13, 77]. Другая стратегия терапевтических дозировок препарата применяется только при лечении эпилепсии. В этом случае предпочтение отдается концепции высоких доз. Исследователи подчеркивают линейную зависимость эффекта препарата от дозы; в зависимости от достижения положительных результатов суточные дозировки пирацетама доводят до 25–45 г [33]. Интересно, что прием пирацетама в тех же дозах в периоды между выполнением заданий, то есть в состоянии покоя, не вызывал закономерных изменений ЭЭГ. Другая методика выбора доз пирацетама основывается на данных некоторых авторов [70, 93] о том, что приоритетное значение в этом смысле имеет не суточная, а курсовая доза препарата.

Дозировка пирацетама варьирует в соответствии с показаниями [67, 70, 82, 93]:

- при когнитивных нарушениях (хронический психоорганический синдром) и при вертиго это 2,4–4,8 г в день внутрь, а в течение первой недели — 4,8 г/сут;
- при дизлексии — 3,2 г в день внутрь;
- при кортикальной миоклонии лечение начинается с 7,2–24,0 г/сут, каждые 3–4 дня доза увеличивается на 4,8 г/сут до достижения максимальной дозы 24 г/сут. Лечение длительное, в некоторых случаях требуется постоянный прием препарата;
- при серповидноклеточной анемии суточная доза составляет 160 мг/кг массы тела, разделенная на четыре равные дозы. В период кризиса — 300 мг/кг внутривенно. Эта дозировка может назначаться детям с 1 года. Для профилактики сосудистых окклюзивных кризов — 160 мг/кг/день внутрь;
- при ремиссиях после сосудистых окклюзивных кризов — 300 мг/кг/день внутривенно при разделении на четыре внутривенных введения;
- при лечении последствий инсульта назначают 4,8 г/сут;
- при лечении коматозных состояний, а также трудностей восприятия у лиц с травмами головного мозга начальная доза составляет 9–12 г/сут, поддерживающая — 2,4 г/сут. Лечение продолжается не менее трех недель;
- при алкогольном абстинентном синдроме — 12 г/сут. Поддерживающая доза составляет 2,4 г/сут.

Взрослым назначают пирацетам, начиная с суточной дозы 1,2 г (по 0,4 г 3 раза в сутки), и доводят ее до 2,4 г, иногда до 3,2 г и более. Отчетливый терапевтический эффект в этих случаях отмечается, как правило, через 2–3 недели от начала лечения. В последующем дозу снижают до 1,2–1,6 г (0,4 г 3–4 раза в сутки). Ампульная форма препарата вводится внутримышечно или внутривенно, начиная с 2–4 г, дозу быстро доводят до 4–6 г/сут. Курс лечения продолжают от 2–3 недель до 2–6 месяцев. Детям назначают в дозах 30–50 мг/кг массы тела ежедневно в два приема (утром и в полдень). Детям до 5 лет по 0,2 г 3 раза в день до еды, от 5 до 16 лет — по 0,4 г 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 1,8 г. Парентерально назначают пирацетам в той же суточной дозе (30–160 мг/кг).

Важно отметить, что последние клинические исследования доказали эффективность курсового лечения пирацетамом только при его применении в соответствующих дозах — 2,4–4,8 г/сут [45, 68, 80, 90]. В то же время большинство препаратов пирацетама для перорального приема представлены на фармацевтическом рынке РФ и Украины в форме таблеток по 0,4 г, то есть для достижения оптимальной дозовой нагрузки необходимо применение 6–12 таблеток в сутки. В связи с этим особого внимания заслуживает появление препарата пира-

цетама, содержащего активное вещество в высоких дозах: луцетам производства компании «Эгис» (Венгрия) в форме таблеток (0,4; 0,8 и 1,2 г пирецетама), а также раствора для инъекций в ампулах (1 и 3 г пирецетама). Подобное разнообразие лекарственных форм и дозировок пирецетама не имеет аналогов на отечественном рынке и позволяет использовать разные схемы терапии в зависимости от формы патологии и ее симптомов, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и индивидуальной реакции на лечение. Результаты изучения эффективности луцетама свидетельствуют о его выраженном действии на когнитивные и вегетативные нарушения, а также хорошей переносимости [27, 29]. При преобладании среди симптомов заболевания нарушений со стороны высших психических функций, а также при хроническом стрессе и возрастных нарушениях деятельности мозга, особенно при необходимости длительного курса лечения (до 6–12 месяцев), следует предпочесть назначение луцетама. В исследованиях А.С. Аведисовой и др. (2002, 2004) и Ю.Б. Слизковой (2003) показано, что максимальный клинический эффект при использовании луцетама для коррекции нарушений когнитивных, вегетативных функций и остаточной неврологической симптоматики при сосудистых и посттравматических заболеваниях головного мозга достигается при длительном применении — на протяжении 1–1,5 месяца, учитывая отсроченное нейротрансмиттерное действие препарата, повышающее пластичность нервной системы.

Передозировка: пирецетам является нетоксичным препаратом, поэтому ни к каким специальным мерам при его передозировке прибегать не приходится.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирецетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2000. – Т. 2. – № 6. – С. 178–84. [Avedisova AS, Ahapkin RV, Ahapkina VI, Verigo NN. Piracetam v svete sovremennyh issledovanij (analiz zarubezhnyh issledovanij). *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2000;2(6):178-84. (In Russ.)]
2. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., и др. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирецетама) // *Рос. психиатрич. журн.* – 2001. – № 1. – С. 57–63. [Avedisova AS, Ahapkin RV, Ahapkina VI, et al. Analiz zarubezhnyh issledovanij nootropnyh preparatov (na primere piracetama). *Rossiiskii psihiatricheskii zhurnal*. 2001;(1):57-63. (In Russ.)]
3. Аведисова А.С., Бородин В.И., Ахапкин Р.В. Высокие или низкие дозы луцетама: научно обоснованный выбор // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 189–192. [Avedisova AS, Borodin VI, Ahapkin RV. Vysokie ili nizkie dozy lucetama: nauchno obosnovannyj vybor. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2004;6(4):189-192. (In Russ.)]
4. Аведисова А.С., Верига Н.Н., Брутман В.И. Сравнительный анализ применения высоких и обычных доз луцетама (пирецетама) у больных резидуальной шизофренией // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10. – № 12–13. – С. 1–5. [Avedisova AS, Verigo NN, Brutman VI. Sravnitel'nyj analiz primeneniya vysokih i obychnyh doz Lucetama (piracetama) u bol'nyh rezidual'noj shizofreniej. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002;10(12–13):1–5. (In Russ.)]
5. Аведисова А.С. Особенности психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 313 с. [Avedisova AS. Osobennosti psihofarmakoterapii bol'nyh s pogranychnymi psicheskimi rasstrojstvami. [dissertation] Moscow; 1999. 313 p. (In Russ.)]
6. Александровский Ю.А. Психиатрия и психофармакотерапия. Избранные лекции и выступления. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 432 с. [Aleksandrovskij YuA. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. Izbrannye lekicii i vystupleniya. Moscow: GEHOTAR-Media; 2003. 432 p. (In Russ.)]
7. Андрусенко М.П. Место ноотропов в геронтопсихиатрии // *Современная психиатрия*. – 1998. – Т. 1. – № 4. – С. 7. [Andrusenko MP. Mesto nootropov v gerontopsihiatrii. *Sovremennaya psihiatriya*. 1998;1(4):7. (In Russ.)]
8. Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.П. Фармакокинетика ноотропных лекарственных средств // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1997. – Т. 60. – № 6. – С. 60–70. [Bojko SS, Vickova GYu, Zherdev VP. Farmakokinetika nootropnyh lekarstvennyh sredstv. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(6.):60-70. (In Russ.)]
9. Вальдман А.В., Воронина Т.А. Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). Труды НИИ фармакологии АМН СССР. – М., 1989. – 139 с. [Val'dman AV, Voronina TA. Farmakologiya nootropov (ehksperimental'noe i klinicheskoe izuchenie). *Trudy NII farmakologii AMN SSSR*. Moscow; 1989. 139 p. (In Russ.)]
10. Верига Н.Н. Применение ноотропов у больных резидуальной шизофренией // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2003. – Т. 5. – № 3. – С. 53–60. [Verigo NN. Primenenie nootropov u bol'nyh rezidual'noj shizofreniej. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2003;5(3):53-60. (In Russ.)]
11. Воронина Т.А. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – С. 8–19. [Voronina TA. Farmakologiya nootropov. Moscow; 1989. P. 8-19. (In Russ.)]
12. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. – М., 2000. – 53 с. [Gromova OA. Nejrometabolicheskaya farmakoterapiya. Moscow; 2000. 53 p. (In Russ.)]
13. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: некоторые патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – № 5. – С. 253–258. [Damulin IV. Sosudistaya demenciya: obosnovannyj vybor. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2004;6(4):189-192. (In Russ.)]

- nekotorye patogeneticheskie, diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2008;(5):253–258. (In Russ.)]
14. Заваденко Н.Н. Нарушения развития речи у детей и их коррекция // Лечащий врач. – 2006. – № 5. – С. 1–9. [Zavadenko NN. Narusheniya razvitiya rechi u detej i ih korrekciya. *Lechashchij vrach*. 2006;(5):1-9. (In Russ.)]
 15. Заваденко Н.Н. Ноотропные препараты в практике педиатра и детского невролога. Методические рекомендации. – М.: ПКИ Северо-пресс, 2003. – 25 с. [Zavadenko NN. Nootropnye preparaty v praktike pediatria i detskogo nevrologa. Metodicheskie rekomendacii. Moscow: RKI Severo-press; 2003. 25 p. (In Russ.)]
 16. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Диагностика и лечение синдрома дефицита внимания у детей // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 10. – С. 28–32. [Zavadenko NN, Suvorinova NYu. Diagnostika i lechenie sindroma deficita vnimaniya u detej. *Zhurn nevrolog i psihiatr im. S.S. Korsakova*. 2011;(10):28-32. (In Russ.)]
 17. Калишевич С.Ю., Гончаров О.В., Рыльский Ю.Н., и др. Коррекция нарушений памяти у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму // Вопросы наркологии. – 1998. – № 3. – С. 38–41. [Kalishевич SYu, Goncharov OV, Ryl'skij YuN, et al. Korrekciya narushenij pamyati u bol'nyh alkogolizmom, perenesshih cherepno-mozgovuyu travmu. *Voprosy narkologii*. 1998;(3):38-41. (In Russ.)]
 18. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград: Ниж.-Волжск. кн. изд-во, 1990. – 368 с. [Kovalev GV. Nootropnye sredstva. Volgograd: Nizh.-Volzhsk. kn. izd-vo; 1990. 368 p. (In Russ.)]
 19. Комиссаров И.В. Ноотропы: обоснование и результаты клинического применения // Международный медицинский журнал. – 1998. – № 1. – С. 59–63. [Komissarov IV. Nootropy: obosnovanie i rezul'taty klinicheskogo primeneniya. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 1998;(1):59-63. (In Russ.)]
 20. Морозов Г.В., Зиньковский А.К., Попыхов Д.А. Современные подходы к диагностике и терапии иммунных и метаболических нарушений при опийной наркомании // Наркология. – 2002. – № 4. – С. 34–37. [Morozov GV, Zin'kovskij AK, Popyhov DA. Sovremennye podholy k diagnostike i terapii immunnyh i metabolicheskikh narushenij pri opijnoj narkomanii. *Narkologiya*. 2002;(4):34-37. (In Russ.)]
 21. Москвичев В.Г. Применение ноотропов в наркологической практике // Доктор. Ру. – 2004. – № 5. [Moskvichev VG. Primenenie nootropov v narkologicheskoy praktike. *Doktor. Ru*. 2004;(5). (In Russ.)]. Доступен по: info@medafarm.ru.
 22. Нурмухаметов Р. Ноотропные препараты в современной неврологии // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 2. – С. 7. [Nurmuhametov R. Nootropnye preparaty v sovremennoj nevrologii. *Russkij medicinskij zhurnal*. 1999;7(2):7. (In Russ.)]
 23. Парфенов В.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 25. – С. 1166–1169. [Parfenov VA. Metabolicheskaya terapiya ishemicheskogo insulta. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002;(25):1166-1169. (In Russ.)]
 24. Преображенская И.С. Ноотропные препараты в гериатрической практике // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 5. – С. 13–16. [Preobrazhenskaya IS. Nootropnye preparaty v geriatricheskoy praktike. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004;12(5):13-16. (In Russ.)]
 25. Прокудин В.Н. Транквилизаторы и ноотропы. Лекция 28 ноября 2001 г. [Prokudin VN. Trankvilizatory i nootropny. Lekciya 28 noyabrya 2001 g. (In Russ.)]
 26. Редькин Ю.В. Курс лекций по пропедевтической (базовой) фармакологии. В 2 т. Т. 2. – Омск, 1996. – 232 с. [Red'kin YuV. Kurs lekcij po propedevticheskoy (bazovoj) farmakologii. Vol. 2. Omsk; 1996. 232 p. (In Russ.)]
 27. Румянцева Г.М., Перевертова К.А., Левина Т.М., Марголина В.А. Антигомотоксическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга // Биологическая медицина. – 2002. – № 2. – С. 27–31. [Rumyanceva GM, Perevertova KA, Levina TM, Margolina VA. Antigomotoksicheskaya terapiya sosudistyh zabolevanij golovnoho mozga. *Biologicheskaya medicina*. 2002;(2):27-31. (In Russ.)]
 28. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Фармакотерапия в наркологии: Краткое справочное руководство / Под ред. Н.М. Жарикова. – М.: Медицина, 2000. – 352 с. [Sivolap YuP, Savchenkov VA. Farmakoterapiya v narkologii: Kratkoe spravochnoe rukovodstvo. Ed by N.M. Zharikov. Moscow: Medicina; 2000. 352 p. (In Russ.)]
 29. Слизкова Ю.Б. Исследование эффективности препарата Лוצетам при сосудистых заболеваниях и посттравматических поражениях ЦНС // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 15. – С. 852–855. [Slizkova YuB. Issledovanie ehffektivnosti preparata Lucetam pri sosudistyh zabolevaniyah i posttravmaticheskikh porazheniyah CNS. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2003;11(15):852-855. (In Russ.)]
 30. Смудевич А.Б., и др. Диагностика и фармакотерапия депрессий у соматических больных. Депрессии и коморбидные расстройства. – М., 1997. – С. 250–260. [Smulevich AB, et al. Diagnostika i farmakoterapiya depressij u somaticheskikh bol'nyh. Depressii i komorbidnye rasstrojstva. Moscow; 1997. P. 250-260. (In Russ.)]
 31. Смудевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. – М.: Берг, 2000. – 160 с. [Smulevich AB. Depressii v obshchemedicinskoj praktike. Moscow: Bereg; 2000. 160 p. (In Russ.)]
 32. Тиганов А.С. Психиатрия. Руководство для врачей: в 2 т. / Под ред. академика РАМН А.С. Тиганова. Т. 2. – М.: Медицина, 2012. – 895 с. [Tiganov AS. Psihiatriya. Rukovodstvo dlya vrachej v 2 tomah. Ed by AS. Tiganov. Vol. 2. Moscow: Medicina; 2012. 895 p. (In Russ.)]
 33. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 24. – С. 1846–1850. [Titova NV. Sovremennyy vzglyad na nootropnyuyu terapiyu. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007;15(24):1846-1850. (In Russ.)]
 34. Федин А.И. Ноотропил. Новое об известном препарате // АиБ. – 1996. – № 2. – С. 44–49. [Fedin AI. Nootropil. Novoe ob izvestnom preparate // AiB. – 1996. – № 2. – С. 44-49. (In Russ.)]

- Novoe ob izvestnom preparate. *AiB*. 1996;(2):44-49. (In Russ.)]
35. Чайка Л.А., Белостоцкая Л.И., Гомон О.Н., и др. Комбинация пирacetамa и циннаризина — первый отечественный препарат в лечении цереброваскулярных заболеваний // *Здоровье Украины*. – 2015. – № 19. – С. 56. [Chajka LA, Belostockaya LI, Gomon ON, et al. Kombinaciya piracetama i cinnarizina — pervyj otechestvennyj preparat v lechenii cerebrovaskulyarnyh zaboolevanij. *Zdorov'e Ukrainy*. 2015;(19):56. (In Russ.)]
 36. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., и др. Ноотропные и нейротропные препараты в детской неврологической практике // *Вестник Рос. воен.-мед. академии*. – 2001. – Т. 1. – № 5. – С. 24–29. [Shabalov NP, Skoromec AA, Shumilina AP, et al. Nootropnye i nejroprotektornye preparaty v detskoj nevrologicheskoj praktike. *Vestnik Ros Voen-med Akademii*. 2001;1(5):24-29. (In Russ.)]
 37. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. – СПб.: Лань, 1998. – 272 с. [Shabanov PD, Kalishevich SYu. Biologiya alkogolizma. Saint Petersburg: Lan'; 1998. 272 p. (In Russ.)]
 38. Шабанов П.Д. Основы наркологии. – СПб.: Лань, 2002. – 560 с. [Shabanov PD. Osnovy narkologii. Saint Petersburg: Lan'; 2002. 560 p. (In Russ.)]
 39. Шабанов П.Д. Психофармакология — СПб.: Элбис-СПб, 2008. – 416 с. [Shabanov PD. Psihofarmakologiya. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2008. 416 p. (In Russ.)]
 40. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // *Рус. мед. журнал*. – 1999. – № 5. – С. 3–7. [Yahno NN, Damulin IV. Discirkulyatornaya (sosudistaya) ehncefalopatiya. *Russkij medicinskij zhurnal*. 1999;(5):3-7. (In Russ.)]
 41. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Невролог. журн.* – 2006. – Т. 11. Прилож. 1. – С. 4–12. [Yahno NN. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoj klinike. *Nevrolog zhurn.* 2006;11(Suppl.1):4-12. (In Russ.)]
 42. Alberts B, Bray D, Levis J, et al. Molecular biology of cell. Edition. N.Y.: Garland publishing Inc.; 1994.
 43. Alebich-Kolbah T, Hirsl-Starcevic S. Determination of piracetam in serum by gas chromatography. *J Chromatogr.* 1990;526:556-561. doi: 10.1016/S0378-4347(00)82540-2.
 44. Benesova O. The effect of nootropic drugs on the susceptibility to audiogenic seizures in rats. *Act Nerv Super (Praha)*. 1980;22:192-193.
 45. Billardon M, et al. *J Intern Medicine*. 1992;257:115-118.
 46. Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol*. 1995;12(3):279-288. doi: 10.1016/0741-8329(94)00107-0.
 47. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Dis*. 1993;8:63-68. doi: 10.1002/mds.870080112.
 48. Buresová O, Bures J. Piracetam-induced facilitation of interhemispheric transfer of visual information in rats. *Psychopharmacologia*. 1976;46(1): 93-102. doi: 10.1007/BF00421555. PMID1257371.
 49. Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*. 1993;47: H217-222. doi: 10.1159/000139100.
 50. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, et al. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43:301-305. doi: 10.1212/WNL.43.2.301.
 51. Deberdt W. Global results treatment in elderly patients with cognitive disturbances. Symposium: Piracetam — 5 year Progress in Pharmacology and Clinics. Athen;1990:81-89.
 52. De Rosa A, Striano P, Barbieri F, et al. Suppression of myoclonus in SCA2 by piracetam. *Mov Dis*. 2006;21:116-118. doi: 10.1002/mds.20683.
 53. Dormehl IC, Jordaan B, Oliver DW, Croft S. SPECT monitoring of improved cerebral blood flow during long-term treatment of elderly patients with nootropic drugs. *Clin Nucl Med*. 1999;24(1):29-34. doi: 10.1097/00003072-199901000-00007.
 54. Enderby P, Broeckx J, Hospers W, et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 1994;17:320-331. doi: 10.1097/00002826-199408000-00003.
 55. Fischer F, Ehrlich E, Hoffmann H, Hoffmann W. *Neuropsychiatrie*. 1993;7(3):147-152.
 56. Fischer W, Kittner H, Regenthal R, et al. Effects of piracetam alone and in combination with antiepileptic drugs in rodent seizure models. *J Neural Transm*. 2004;111:1121-1139. doi: 10.1007/s00702-004-0155-6.
 57. Flicker L. Piracetam. In: Evidence-based Dementia Practice. Ed. by N. Qizilbash et al. Oxford: Blackwell Publishing;2002:546-548.
 58. Freidman JI. Cognition in schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies. T. Sharma, Ph. Harvey, eds. Oxford — New-York: Oxford University Press; 2000:303-332.
 59. Genton P, Guerrini R, Remy C. Progressive Myoclonus Epilepsy. Piracetam Symposium, Brussels, 4 October. 1997:4-5.
 60. Giurgea CE. Vers une pharmacologie de l'active entegrative du cerveau. *Actual Pharmacol*. 1972;25:115-156.
 61. Gobert JG, Baltés EL. Availability and plasma clearance of piracetam in man. *Farmaco*. 1977;3:84-91.
 62. Gobert JG. Genese d un medicament: le piracetam. Metabolisation et biochimique. *J Pharm Belg*. 1972;27:281-304.
 63. Gouliaev AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Research Reviews*. 1994;19(2): 180-222. doi: 10.1016/0165-0173(94)90011-6.
 64. Gualtieri F, Manetti D, Romanelli MN, Ghelardini C. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr Pharm Des*. 2002;8:125-138. doi: 10.2174/1381612023396582.
 65. Hawkins CA, Mellanby JH. Piracetam potentiates the anti-epileptic action of carbamazepine in chronic experimental limbic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1986;74(109):117-121. doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb04871.x
 66. Herrmann WM, Stephan K. *Int Psychogeriatr*. 1992;4(1):25-44. doi: 10.1017/S1041610292000887.

67. Huber W. The role of piracetam in the treatment of acute and chronic aphasia. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:38-43. doi: 10.1055/s-2007-979235.
68. Israel L. Memory training programs (MTPs) combined with drug therapy in primary care, including patients with age-associated memory impairment. Symposium: Piracetam — 5 year Progress in Pharmacology and Clinics. Athen;1990:39-43.
69. Karoutas GA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of piracetam in patients with acute ischaemic cerebral infarct in the carotid territory. Symposium. Piracetam — 5 year Progress in Pharmacology and Clinics. Athen;1990:135-138.
70. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of post-stroke aphasic patients. *Stroke*. 2000;31:2112-2116. doi: 10.1161/01.STR.31.9.2112.
71. Koskiniemi M, Van Vleyen B, Hakamies L, et al. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: A multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of high dosages of piracetam with placebo. *Journal Neurosurgery*. 1987;5:129-139. doi: 10.1136/jnnp.64.3.344.
72. Kulkarni SK, Jog MV. Facilitation of action by anti-convulsant agents against picrotoxin induced convulsions. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1983;81:332-334. doi: 10.1007/BF00427572.
73. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688.
74. Mondadori C, Schmutz M, Baltzer V. Potential of the anticonvulsant effects of antiepileptic drugs by “nootropics”, a potential new therapeutic approach. *Acta Neurol Scand*. 1984;69:131-132. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb05679.x.
75. Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 1986;74(109):113-116. doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb04870.x.
76. Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G., Mendlewicz J., eds. Nreatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. *Int Acad Biomed Drug Res Basel: Karger*. 1992;2:35-40.
77. Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(1):2-9. doi: 10.1016/S0006-2952(96)00463-7.
78. Müller WE, Koch S, Scheuer K, et al. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*. 1997;53:135-140. doi: 10.1016/S0006-2952(96)00463-7.
79. Müller WE. Nootropika. Therapie der Demenz zwischen Anspruch und Wirklichkeit. *Munch Med Wschr*. 1988;130(31-32):575-579.
80. Nietsch P, Worz K. *Therapiewoche*. 1989;39:2909-2915.
81. Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergin on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*. 1981;33:249-251. doi: 10.1016/S0163-1047(81)91716-7.
82. Oosterveld WJ. Piracetam effectiveness in vertigo. Piracetam Symposium, Brussels, 4 October; 1997:10-11.
83. Orgogozo JM. Piracetam Acute Stroke Study (PASS). Piracetam Symposium, Brussels, 4 October; 1997:2-3.
84. Pilch H, Müller WE. Piracetami elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*. 1988;94:74-78. doi: 10.1007/BF00735884.
85. Piracetam. Drugdex Drug Evaluations (in Micromedex(r)). Healthcare Series Database. 2000;103:3.
86. Segonia G, Porras A, Del Arco A, Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: A critical perspective. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:1-29. doi: 10.1016/S0047-6374(00)00225-6.
87. Starkstein SE, Cohen BS, Fedoroff P, et al. Relationship between anxiety disorders and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(3):246-251. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810150046008.
88. Stoll L, Schubert T, Müller WE. Age-related deficits of central muscarinic receptor function in the mouse: Partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging*. 1992;13:39-44. doi: 10.1016/0197-4580(92)90006-J.
89. Terry AVJr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:821-827. doi: 10.1124/jpet.102.041616.
90. Trillet M, et al. The IX Conference of the South-East European Society for Neurology and Psychiatry. Thessaloniki, Greece. 1992;9:23.
91. Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*. 1980;15:150-156.
92. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:217-224. doi: 10.1007/s11064-011-0450-1.
93. Winblad B. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005;11:169-182. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x.
94. Wurtman RJ, Magic SG, Reinstein DK. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci*. 1981;28:1091-3. doi: 10.2165/00023210-199809001-00003.

◆ Информация об авторе

Виктор Васильевич Востриков — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и доказательной медицины с курсом клинической медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: virtorsvarog1957@yandex.ru.

◆ Information about the author

Victor V. Vostrikov — PhD, MD (pharmacology), associate Professor, Dept. of Pharmacology and Evidence-Based Medicine with the Course of Clinical Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia. E-mail: virtorsvarog1957@yandex.ru.