

## СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

*Н.М. Насыбуллина**Кафедра технологии лекарств (зав. — проф. Л.А. Поцелуева)  
Казанского государственного медицинского университета*

Среди лекарственных средств (ЛС), предотвращающих развитие психических заболеваний, последствий эпилепсии и церебрального паралича, перспективным и целесообразным считается использование нейротропных ЛС в различных лекарственных формах (ЛФ) [1, 4—9, 18]. За последние 10—15 лет накоплено большое число публикаций о достижениях в области разработок высокоактивных нейротропных ЛС, послуживших толчком к исследованию их фармакологической активности и механизма действия. Тем не менее среди специалистов, занимающихся поиском и разработкой ноотропов, не существует единой точки зрения в отношении классификации данной группы препаратов, что весьма затрудняет оценку рынка ЛС [5]. Так, наряду с антидепрессантами, транквилизаторами, анксиолитиками и нейролептиками, во Франции ноотропы относят к психотропным ЛС, в Японии — к стимуляторам ЦНС, в Италии — к аналептикам [6]. Поиском и исследованиями ноотропных ЛС занимается около 60 ведущих фармацевтических компаний в различных странах мира [6].

Ноотропы (от греч. “ноос” — мышление и “тропос” — стремление, средство) — это препараты, улучшающие процессы обучения и памяти, а также когнитивные функции как у здоровых лиц, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях [1, 5—7]. ЛС этой группы используются при снижении общего уровня жизнедеятельности человека, возникающего при различных экстремальных воздействиях и заболеваниях (ишемия, травмы мозга, интоксикация, утомление, стресс, перинатальные воздействия и др.). Для ноотропов характерны низкая токсичность, отсутствие нарушений кровообращения [7, 19, 21], а также способность уменьшать потребность тканей в кислороде и повышать устойчивость организма к гипоксии (антигипоксическое действие) [1, 5, 7, 11, 19, 21].

Родоначальником ноотропных ЛС является пирацетам, впервые обнаруженный в 1963 г. группой исследователей фирмы UCSV (Бельгия). Это ЛС, приближающееся по химической структуре к  $\gamma$ -аминомасляной кислоте (ГАМК), является циклическим аналогом последней. Считается, что одним из основных механизмов его действия является изменение метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке: усиление синтеза и оборота АТФ в мозговой ткани, активация синтеза протеинов и РНК, улучшение утилизации глюкозы, активация аденилаткиназы и фосфолипаз [5]. В исследованиях доказан и анти-

гипоксический компонент в механизме действия пирацетама.

Наиболее крупным рынком ноотропов в настоящее время является Япония, представившая препараты нового типа. Так, для лечения болезни Альцгеймера перспективен бифемеллан, разработанный фирмами “Eisai” и “Mitsubishi” и введенный на рынки европейских государств в 90-х гг. При инфарктах головного мозга и при старческом слабоумии наиболее популярны идебенон (avan) и инделоксазин (elen) фирм “Takeda” и “Yamanouchi” (Япония) [6].

Лидирующие позиции в производстве ноотропов в Германии принадлежат концерну “Hoechst AG”, в лабораториях которого разработаны препараты нового типа — разобам и зомебазам. Поиск новых ЛС ноотропного действия осуществляется среди соединений, относящихся к так называемым новым фармакологическим категориям: ингибиторам циклооксигеназы, антагонистам арахидоновой кислоты, стимуляторам РНК — полимеразы, антагонистам глутаминовой кислоты и глутаматов (препараты находятся на разных стадиях доклинического изучения) [6].

Динамичное развитие фармацевтической науки с одновременным прогрессом в области молекулярной нейробиологии способствовало открытию новых механизмов регуляции процессов обучения и памяти, на основании исследований которых созданы новые ноотропные ЛС, воздействующие на дефициты синаптической передачи (холинергической, глутаматергической, ГАМК-ергической), свободно-радикальные поражения и пептидергические процессы. Для многих ноотропных ЛС улучшение памяти является лишь одним, нередко даже и не доминирующим компонентом спектра их фармакологической активности [1, 7]. Например, ГАМК-ергические ноотропы обладают выраженным противогипоксическим, анксиолитическим, седативным, противосудорожным, миорелаксантным и другими эффектами, что определяется механизмом их действия, а влияние на мнестические функции не является основным в спектре их фармакологической активности. При этом ноотропный эффект может возникать как вторичный вследствие позитивного влияния на мозговое кровообращение. Появление ЛС такого смешанного типа действия вызывает большие затруднения с определением показаний для их клинического применения и отнесением их к данной группе ноотропов [6, 7, 9].

В соответствии с классификацией Т.А. Ворониной [7], ЛС с ноотропным действием разделе-

ны на две группы. Первая представлена производными следующих подгрупп соединений:

1) пирролидоновые ноотропы (пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксимрацетам, прамирацетам, дипрацетам и др.); 2) холинергические вещества, усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс (холин хлорид, фосфотидилсерин, лецитин, ацетил-L-карнитин и др.), а также агонисты холинергических рецепторов (оксотреморин, хинуклотида, AF101 B, RS-86 и др.); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, такрин, амиридин, галантамин и др.); вещества со смешанным механизмом (деманол, ацеглюмат, фактор роста нерва, салбутамин и др.); 3) нейропептиды и их аналоги (АКТГ 1-10 и его фрагменты, эбиратид, семакс, соматостатин, вазопрессин и его аналоги, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин-II, пептидные аналоги пирацетама — ГВС-III; ингибиторы пролилэндопептидазы; 4) вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, милацемид, глицин, D-циклосерин, нооглютил и др.).

Согласно этой же классификации, вторую группу ЛС составляют: 1) активаторы метаболизма мозга (ацетил-L-карнитин, карнитин, фосфатидилсерин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные пентоксифиллина, пропентофиллин, тетрагидрохинолины; 2) церебральные вазодилататоры (винкамин, винпосетин, ницерголин, винконат, виндебумол); 3) антагонисты кальция (циннаризин, флунаризин); 4) антиоксиданты (мексидол, дибунол, пиритинол, месилат, меклофеноксат); 5) вещества, влияющие на систему ГАМК (пикамилон, фенибут, пантогам, гаммалон, дигам, никотинамид, фенотропил, натрия оксibuтират, нейробутал); 6) вещества из разных групп (этимизол, оротовая кислота, метилглюкоорат, оксиметацин, беглимин, церебрократ, жень-шень, левзея, лимонник и др.) [7, 9—11, 19].

Среди многих научно-исследовательских центров, занимающихся поиском ноотропных ЛС, высокую оценку заслуживают разработки НИИ фармакологии РАМН, направленные на создание оригинальных, высокоэффективных препаратов с ноотропным действием. В ходе разработки оригинальной гипотезы о пептидергическом механизме управления памятью уточнены структурно-конформационные характеристики агонистов и антагонистов предполагаемых ноотропных рецепторов, а также сформулированы требования к фармакоформным группам. В результате изучения новых ЛВ синтезированы пептидные структурные аналоги пирацетама с N-концевой пироглутаминовой кислотой и на основе пролина, проявляющие выраженную ноотропную активность [5, 6, 8]. Исследуют нейрохимические механизмы церебропротекторного действия пирацетама и его пептидного аналога ГВС-III (этиловый эфир N-фенил-L-пролил глицина) [5, 8]. В эксперименте установлено, что ГВС-III улучшает различные фазы формирования памяти, оказывает антиамнестический эффект при шоковой и скополаминовой амнезиях и повышает резистентность организма при травме и ишемии мозга, гипоксии и при старении [8].

Одним из способов получения производных ГАМК-ергических ноотропных ЛС, способных преодолевать ГЭБ и обладающих ГАМК-миметическим действием, является видоизменение структуры молекулы ГАМК [5] за счет присоединения к атому углерода оксигруппы. Такой подход привел к созданию  $\gamma$ -оксимасляной кислоты (ГОМК), впервые полученной в 1960 г. во Франции [20]. Большая заслуга в изучении механизма действия ГОМК и ее солей принадлежит отечественным ученым [1, 11, 16, 19, 21].

Из производных ГОМК известны ее соли — натрия и лития оксibuтират [19], проявляющие в зависимости от дозы неоднозначное фармакологическое действие (наркотическое, седативное, антигипоксическое, ноотропное и др.), используемые в различных областях медицины при отеке и травме мозга, лечении паркинсонизма и профилактике приступов аффективных психозов.

Таблетированный препарат кальциевой соли оксibuтирата ГОМК получил название «нейробутал» и рекомендован в качестве нейротропного ЛС в виде таблеток при лечении неврозов у людей с нарушениями кровообращения и метаболизма мозга, а также в качестве антигипоксанта с седативным компонентом у больных с расстройством сна, повышенной раздражительностью, фобиями и другими невротическими состояниями [3]. На препарат получено разрешение для медицинского применения и промышленного выпуска.

Для создания ГАМК-ергических ЛС с повышенной проникаемостью через ГЭБ довольно часто практикуют приемы химического связывания аминогруппы ГАМК с естественными метаболитами нейромедиаторов мозга или фармакологически активными соединениями. Так, при получении пикамилона и пантогама в качестве носителей использовались никотиновая и пантотеновая кислоты.

Пикамилон сочетает выраженные вазоактивное, ноотропное и транквилизирующие эффекты, значительно увеличивая объемную скорость мозгового кровотока в сравнении с циннаризином, пирацетамом и предназначен для лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, мигрени, черепно-мозговых травм и нейроинфекций [2, 12, 17]. Важно отметить хорошую проникаемость пикамилона через ГЭБ: в тканях мозга он обнаруживается уже через 30 минут. Препарат перспективен при лечении больных первичной открытоугольной глаукомой [6, 17].

Пантогам (гомпантотеновая кислота) обладает мягко стимулирующим, дезинтоксикационным и противосудорожным влиянием, что расширяет круг показаний ЛС для лечения последствий нейроинфекций, травм, эпилептических синдромов и других двигательных нарушений у больных с резидуальной органической недостаточностью [14]. Хорошо проникая через ГЭБ, пантогам не подвергается ни гидролитическому, ни ферментативному превращению [15]. Пантоильный остаток ЛВ, облегчая транспорт молекулы через биомембраны, увеличивает ее средство

к рецепторам ГАМК и тем самым обуславливает высокую нейротропную активность ЛС [2].

В процессе обследования [14] 98 больных подтверждены безопасность и хорошая переносимость пантогама. За период с 1992 по 1998 г. пантогам назначали в 407 случаях при лечении детей с различной патологией ЦНС [15]. Тем не менее его использование в педиатрии в виде таблеток [18] ограничивается в силу ряда причин (возможная передозировка, а также определенные трудности приема, сопровождающиеся рефлекторными реакциями детского организма). В связи с этим разрабатывается 5% сироп пантогама, обладающий высокой биодоступностью и используемый в детской практике в качестве ноотропного и противосудорожного ЛС.

На основании новых представлений о роли нейроактивных аминокислот в проявлении ноотропного действия большое внимание уделяется поиску оригинальных веществ, имеющих явное преимущество перед существующими ноотропными ЛС. Так, при замене в молекуле гомопантотеновой кислоты гидроксильной группы на кетогруппу получено вещество, обладающее большей эффективностью, согласно результатам тестов нейрофармакологического скрининга, чем применяемый в клинике пантогам [13]. На основе этого соединения синтезировано новое оригинальное нейротропное ЛС — КПА-Са, для которого характерно отсутствие побочных эффектов в виде миорелаксантного действия в диапазоне эффективных доз. При этом терапевтический индекс КПА-Са в 30 раз выше, чем у пантогама [13]. Изучение фармакокинетики КПА-Са в эксперименте также подтвердило преимущества последнего и позволило рекомендовать данное ЛС для дальнейшего изучения в плане перспективного выбора и оптимизации его ЛФ.

Таким образом, разработка новых высокоэффективных ноотропных ЛС и ЛФ — одна из наиболее актуальных проблем современной фармакологии и фармации. Весьма перспективными в этом отношении представляются ноотропы, созданные на основе продуктов, не являющихся чужеродными организму человека. Широкий спектр действия, высокая терапевтическая активность, малая токсичность и низкая частота развития побочных эффектов данных ноотропов подтверждаются опытом использования в клинике ЛС различных классов химических соединений, разработанных как в отечественных, так и в зарубежных научно-исследовательских центрах.

Приведенные в обзоре сведения позволяют судить о многих достижениях в плане разработки и создания новых препаратов, обладающих ноотропной активностью, а также о том, насколько

интенсивно в последние годы проводятся исследования, связанные с поиском и изучением механизма действия ноотропов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Писс А.И. Фармакология ноотропов. — М., 1989.
2. Авакумов В.М., Кругликова-Львова Р.П., Ковлер М.А. Тезисы I съезда Российского научного общества фармакологов в Волгограде. — М., 1995.
3. Алликметс Л.Х., Полевой Л.Г. и др. Ноотропные препараты. — М., 1998.
4. Ашмарин И.П., Каменский А.А., Незавибатько В.Н. Тезисы докладов II Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1995.
5. Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.П.//Эксп. и клин. фармакол. — 1997. — № 6. — С. 62—70.
6. Варнаховская И.М.//Remedium. — 1997. — № 7. — С. 30—36.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б.//Эксп. и клин. фармакол. — 1998. — № 4. — С. 3—9.
8. Гудашева Т.А., Розанцев Г.Г., Василевич Н.И. и др. Тезисы I съезда Российского научного общества фармакологов в Волгограде. — М., 1995.
9. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Научные труды Института биологической химии РАН. — М., 1995.
10. Ермакова Г.А., Скачилова С.Я., Воронина Т.А. и др. Тезисы докладов III Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1996.
11. Закусов В.В. Оксипутират натрия. Нейрофармакологическое и клиническое исследования. — М., 1968.
12. Канунникова Н.П., Виницкая А.Г., Дорошенко Е.М. и др. Сборник трудов "Ноотропные препараты". — М., 1998.
13. Козлова Г.С., Семина О.И., Гунар В.И. и др. / Патент России № 2045515 от 30.06.93 г.
14. Максимова Э.Л. Ноотропные препараты. М., 1998.
15. Маслова О.И., Щелковский В.И. Ноотропные препараты. — М., 1998.
16. Островская Р.У., Трофимов С.С. Бюлл. экпер. биол. — 1984. — № 2. — С. 170—173.
17. Пикамилон в лечебной практике/Под ред. В.И. Гунара, В.М. Копелевич, М.А. Ковлер. — М., 1997.
18. Регистр лекарственных средств России (РЛС) 1997/1998/Гл. ред. Ю.Ф. Крылов. — М.
19. Трофимов С.С., Островская Р.У. и др. Сборник тезисов I съезда научного общества фармакологов в Волгограде. — М., 1995.
20. Laborit H. Sodium 4-hydroxybutyrate// Int. J. Neuropharmacol. — 1964. — Vol. 3. — P. 433—452.
21. Ostrovskaya R. U., Firova F., Trofimov S. et al. / 3-th Europ. Congr. of Pharmacol. — 1995. — Italy.

Поступила 29.01.00.