

УДК 616.831--005.4-036.12--08-031.81-085.214.31



МОРОЗОВА О.Г.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## НООТРОПЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ: МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРАМИРАЦЕТАМА

**Резюме.** В статье представлен обзор публикаций, посвященных эффективности прамирацетама при хронической церебральной ишемии. Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности включения прамирацетама (Прамистара) в схемы комплексной терапии данной категории больных, что позволит повысить эффективность терапевтических и реабилитационных мероприятий и соответственно улучшить качество жизни пациентов, страдающих цереброваскулярной патологией.

**Ключевые слова:** хроническая церебральная ишемия, лечение, ноотропы, прамирацетам.

В структуре неврологической патологии наиболее актуальными и социально значимыми остаются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). В свою очередь, среди ЦВЗ первое место занимают не инсульты и транзиторные ишемические атаки, а хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) (около 90 %) [4, 9]. В Украине, как и в других странах СНГ, для обозначения ХНМК или хронической церебральной ишемии (в МКБ-10 существует в том числе и такая рубрика) используют термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), который был предложен еще в 60-х годах прошлого столетия и вошел в классификацию сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, принятую в 1984 г. (Е.В. Шмидт, А.М. Максудов).

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» в настоящее время, несмотря на многочисленные дискуссии, остается жизнеспособным и действующим. ДЭ определяется как состояние, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового крово-

обращения, которое проявляется прогрессирующими многоочаговыми нарушениями функций головного мозга [4, 8, 9].

Как уже говорилось, в МКБ-10 диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» отсутствует. Для обозначения хронических форм ЦВЗ выделены рубрики «церебральный атеросклероз», «гипертензивная энцефалопатия», ряд редких сосудистых заболеваний, «другие уточненные поражения сосудов мозга», включая «хроническую ишемию мозга» [4, 6, 8, 9].

За рубежом хронические формы ЦВЗ сводят в основном к сосудистым когнитивным нарушениям, которые включают: легкие и умеренные когнитивные нарушения

### Адрес для переписки с автором:

Морозова Ольга Григорьевна  
61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58  
ХМАПО, кафедра рефлексотерапии

© Морозова О.Г., 2013

© «Международный неврологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

(mild/moderate cognitive impairment) вследствие ЦВЗ, а также сосудистую деменцию, к которой относится «мультиинфарктная деменция» по V. Nachinski, когда морфологической основой развития когнитивных нарушений являются множественные повторные, в том числе «немые» инфаркты мозга (согласно приведенному выше определению ДЭ это может соответствовать дисциркуляторной энцефалопатии 3-й ст.), деменцию в результате инсультов в стратегически важных областях мозга; болезнь Бинсвангера; а также генетически детерминированные заболевания мелких сосудов мозга (синдром CADASIL, Fabry и др.) [4, 6, 8].

Ядро клинической картины ДЭ составляют когнитивные нарушения в сочетании с неврологическими синдромами и эмоционально-аффективными проявлениями. Ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистых поражениях головного мозга играет поражение белого вещества и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения) [29, 30]. Данный феномен в том числе является одним из факторов развития эмоционально-аффективных нарушений при ДЭ. Основным патогенетическим фактором развития этого феномена является артериальная гипертензия (АГ), которая приводит к изменению сосудистой стенки (липогиалиноз) преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Вследствие этого развивается артериолосклероз, что обуславливает изменение физиологической реактивности сосудов [3]. Эти патологические изменения сосудов приводят к снижению перфузии, развитию ишемии вещества головного мозга и множественных лакунарных инфарктов. Помимо поражения глубинных церебральных структур и возникновения феномена разобщения с вторичной дисфункцией лобных отделов головного мозга, в патогенезе когнитивных нарушений несомненную роль играют инфаркты в «стратегических» областях (таламус, медиобазальные отделы коры) и утрата мозговой ткани вследствие кумулятивного эффекта множественных лакунарных инфарктов [4, 31].

Критерием постановки диагноза ДЭ является наличие следующих показателей:

1) клинические признаки поражения вещества головного мозга: когнитивные, эмоционально-аффективные, неврологические нарушения, подтвержденные неврологическими и психодиагностическими методами обследования;

2) сердечно-сосудистое заболевание (АГ, атеросклероз, ИБС), которое является этиологическим фактором ДЭ (по данным анамнеза и результатам клинического обследования);

3) установленная причинно-следственная связь между пунктами 1 и 2;

4) структурные изменения головного мозга по данным нейровизуализации (КТ, МРТ);

5) клинические и параклинические признаки прогрессирования цереброваскулярной недостаточности.

Как следует из критериев диагностики ДЭ, помимо рутинного неврологического обследования необходимо применять психодиагностические шкалы и тесты для оценки глубины когнитивного дефицита, выраженности поведенческих и аффективных расстройств (ММSE, методика запоминания 10 слов, таблицы Шульце и др.), методы нейровизуализации (КТ, МРТ) для подтверждения структурных изменений в мозге, ультразвукографию сосудов головы и шеи для уточнения роли сосудистого фактора и связи неврологического дефицита с гемодинамическими нарушениями. Другие дополнительные методы обследования, такие как ЭКГ, ЭЭГ, офтальмоскопия, биохимические анализы крови и др., помогут выявить этиологические факторы ДЭ и определиться в направлениях вторичной профилактики ДЭ (гиполипидемическая, антиаритмическая, антигипертензивная и др.).

Исходя из механизмов формирования ДЭ и наличия клинических неврологических синдромов, в лечении пациентов с ДЭ можно выделить следующие направления:

1. Лечение основного заболевания, которое послужило причиной ДЭ.

2. Улучшение церебральной гемодинамики.

3. Коррекция метаболических нарушений, развившихся в головном мозге вследствие ишемии и гипоксии.

4. Симптоматическая терапия неврологических и когнитивных расстройств.

5. Вторичная профилактика острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Таким образом, одними из основных и обязательных признаков ДЭ являются сосудистые когнитивные нарушения, без диагностики которых диагноз ДЭ не является правомочным даже в начальной стадии. При этом, естественно, возникают и другие неврологические синдромы, свидетельствующие об органическом повреждении головного мозга (двигательные пирамидные и экстрапирамидные, атактические, чувствительные и т.д.). Но часто именно когнитивный дефицит приводит к значительной дезадаптации пациентов в повседневной жизни и требует терапевтического вмешательства. Коррекция когнитивных нарушений на фоне ДЭ предусматривает комплексный подход, направленный как на защиту нервных клеток от повреждающих факторов (нейропротекторная терапия), так и на улучшение нейромедиаторной передачи (ацетилхолин-, дофамин- и норадренергической), активность которой снижается вследствие возрастных и патологических изменений в структурах головного мозга.

Поэтому одним из обоснованных направлений лечения ДЭ является назначение ноотропной терапии, так как в механизме действия любого ноотропного средства можно выделить два основных звена: нейрометаболическое (нейропротекторное) и нейромедиаторное.

На сегодняшний день существует несколько классов ноотропных препаратов, каждый из которых имеет свои преобладающие механизмы действия. К ноотропным препаратам с доминирующим мнестическим эффектом (cognitive enhancers), или истинным ноотропам, относится класс пирролидоновых ноотропов (рацетамов) [3, 5, 23]. Данный класс представлен пирацетамом, оксирацетамом, анирацетамом, прамирацетамом, фенилпирацетамом и др.

Для всего класса рацетамов характерно влияние на энергообеспечивающие метаболические реакции в нейронах и глии, что заключается в повышении образования АТФ в анаэробных и аэробных реакциях окисления глюкозы. Они ускоряют конверсию АДФ в АТФ и способствуют более быстрому восстановлению концентрации АТФ. Что касается нейромедиаторных эффектов, то установлено, что пирацетам, оксирацетам и анирацетам активируют АМРА-тип глутаматных рецепторов (эндогенным лигандом является аминокислота 3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат), но при этом не влияют на NMDA-рецепторы нейронов. Это приводит к увеличению выхода кальция из клетки, в результате чего снижается концентрация внутриклеточного кальция. Кроме того, рацетамы могут создавать условия для облегчения протекания синаптических медиаторных механизмов, активации синтеза белка, в частности белка памяти S-100 и РНК [1, 15, 23].

Родоначальником рацетамов и одним из первых фармакологических средств, которые начали применяться для лечения хронической ишемии мозга и ее клинических проявлений, стал пирацетам. Применение пирацетама в неврологической практике объясняется полифакторным действием препарата, имеющего точки приложения на многие звенья многофакторного патогенеза ДЭ и сопровождающие ее когнитивные нарушения. Для пирацетама описано антигипоксическое, антиоксидантное действие, улучшение реологических свойств крови, оптимизация биоэнергетических процессов и стимуляция синтеза белка в нейронах, участие в восстановлении нейромедиаторного баланса в ЦНС. Ряд публикаций по результатам исследований пирацетама и их метаанализов составляют доказательную базу эффективности и безопасности пирацетама в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями [3, 4, 7, 16, 20, 23]. Однако следует подчеркнуть, что во всех исследованиях, в которых была доказана эффективность применения пирацетама, назначались суточные дозы 2,4–4,8–8 г/сут.

В настоящее время синтезирован ряд более современных и усовершенствованных аналогов пирацетама, таких как оксирацетам, прамирацетам, анирацетам, фенилпирацетам и др. Из них в последнее время внимание неврологов привлекает препарат прамирацетам (Прамистар), который, с одной стороны, обладает уникальными механизмами действия, отличными от других пирролидоновых ноотропов, а с другой — исследован

лучше, чем остальные препараты. В издании «Анналы Нью-Йоркской академии наук» была опубликована статья о роли ноотропов в гериатрической профилактике и терапии, в которой подчеркивается наличие доказательной базы эффективности и безопасности при применении прамирацетама у пациентов с когнитивными нарушениями [15].

Так, эффективность прамирацетама доказана в ряде европейских и американских исследований [15, 19, 28–30]. Доказательная база эффективности прамирацетама базируется на наличии экспериментальных и клинических исследований и позволяет выделить ряд позитивных механизмов действия препарата:

- прамирацетам усиливает синтез и накопление ацетилхолина в пресинаптических окончаниях холинергических гиппокампальных нейронов [28];
- подавляет эндопептидазы, оказывая антиамнестическое действие [37];
- защищает мозг от различных факторов, вызывающих амнезию [19];
- значительно повышает уровень активности головного мозга по данным электроэнцефалографии [27, 28, 29], причем более эффективно, чем пирацетам и оксирацетам [30];
- потенцирует синаптическую передачу в СА1 гиппокампальной области [22].

Важно отметить, что прамирацетам улучшает не только внимание, память, но и поведенческие функции [13, 15, 23, 25–27].

Таким образом, прамирацетам проявил себя как препарат с уникальными механизмами воздействия, связанными с ингибированием нейропептидазы головного мозга, что приводит к накоплению пептидов, вовлеченных в формирование долговременной памяти, стимуляцией системы захвата холина и ускорением синтеза ацетилхолина. Ацетилхолин, в свою очередь, запускает активность синтетазы оксида азота. Оксид азота играет важную роль в процессах обучения и памяти, особенно в формировании краткосрочной памяти, и вместе с тем оксид азота обладает мощным вазотропным эффектом [5, 12, 17].

Кроме того, оказалось, что прамирацетам также обладает антидепрессантным действием, потенцируя эффект метамфетамина [21, 22, 24, 33, 34].

Еще одним уникальным свойством Прамистара как ноотропа является активация под его влиянием биосинтеза основного «нейропептида памяти» в ЦНС — вазопрессина, играющего ведущую роль в обеспечении когнитивных функций и процессов обучения [21], содержание которого в головном мозге при старении существенно снижается.

Следует обратить внимание на наиболее известный и клинически важный эффект Прамистара — его избирательную активацию холинергических процессов в пределах определенного участка гиппокампа (зона СА1), ответственного за формирование различных типов па-

мости и регуляцию корково-подкорковых взаимоотношений путем направленной активации системы обратного захвата холина в холинергическом синапсе [2, 16].

Структурно-функциональная специфичность прамирацетама к гиппокампу (зона СА1) представляет особый интерес [1]. Гиппокамп (hippocampus) является основной структурой лимбической системы. Строение гиппокампа, модули которого связаны между собой и другими структурами, позволяет «задавать ритм» работы лимбической системы и других отделов мозга и определяет его многофункциональность [12]. Так, гиппокамп играет роль «когнитивной карты»: обрабатывает и хранит информацию об окружающем пространстве, принимает участие в ориентации, выборе путей передвижения и др. [11]. Гиппокамп, как центральное звено лимбической системы, участвует в высшей координации эмоционального поведения, а также в процессах усвоения и запоминания новой информации, что влияет на эмоционально окрашенное осознание воспринимаемой действительности и в целом на качество жизни. Гиппокамп играет корригирующую роль в усилении тормозных эффектов при стресс-реакции, регуляции артериального давления [10].

Воздействие прамирацетама на зону гиппокампа СА1 как раз и имеет важное значение при хронической церебральной ишемии. Как уже говорилось, ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при ДЭ играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, именно это приводит к нарушению связи лобных и подкорковых структур головного мозга — феномену разобщения. Механизм формирования разобщения связан в первую очередь с артериальной гипертензией, которая приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки преимущественно микроциркуляторного русла, и во вторую очередь — с артериолосклерозом, который приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В гиппокампе больных с атеросклерозом церебральных артерий уже на ранних стадиях обнаруживаются выраженные изменения в зонах СА1 и СА3, которые характеризовались комплексными обратимыми повреждениями нейронов, спонгиозом, нарушениями кровообращения, периваскулярным и перичеллюлярным отеком различной выраженности, а также формированием очаговых структур лакунарного строения [10]. Соответственно, поражение гиппокампа при хронической церебральной ишемии может обуславливать дисрегуляцию корково-подкорковых взаимоотношений, которые в норме осуществляются благодаря направленной активации системы обратного захвата холина в холинергическом синапсе. Поэтому целенаправленное действие прамирацетама на зону СА1 гиппокампа важно для активации холинергических процессов и улучшения состояния пациентов с цереброваскулярной патологией [1, 7]. Прамирацетам увеличивает скорость натрийзависимого поглощения холина в гиппокампе. Его влияние на когнитивные

функции может происходить через ускорение потока импульсов от холинергических нейронов в перегородке гиппокампа [22].

Благодаря полифакторным механизмам действия препарат Прамистар доказал свою эффективность в многочисленных двойных слепых контролируемых и открытых исследованиях в лечении пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза [24, 25, 31, 32, 35]. Доказано улучшение общей способности к обучению (на основании шкалы MMSE), вербальной функции и концентрации внимания у обследованных пациентов. Прамирацетам улучшал внимание, память и поведенческие функции [13, 15, 23, 25–27]. Интересным оказался и факт сравнения эффективной дозы прамирацетама и пирацетама. Так, в двойном слепом сравнительном исследовании, в котором принимали участие 46 пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями (показатели MMSE  $\geq$  15; шкалы депрессии Гамильтона  $<$  50), прамирацетам назначали в дозе 1200 мг/день (600 мг 2 раза в день), пирацетам — в дозе 2400 мг/день в течение 12 недель.

Исследование доказало, что прамирацетам более эффективен, чем пирацетам, в отношении улучшения памяти, особенно долговременной [14, 21].

Как уже говорилось, вторым клиническим синдромом хронической церебральной ишемии являются эмоциональные расстройства. Прамистар — больше чем ноотроп: он одновременно воздействует как на когнитивные, так и на эмоционально-аффективные нарушения. Это в том числе позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на пациентов, которым в силу этиологических факторов развития хронической церебральной ишемии необходимо получать антигипертензивную, гиполипидемическую, антитромбоцитарную терапию. Назначение препаратов с несколькими механизмами действия позволяет уменьшить количество побочных эффектов терапии, а также стоимость лечения.

Важным свойством прамирацетама как раз и является наличие антидепрессивного эффекта. Как уже говорилось, Прамистар стимулирует действие метамфетамина с последующей активацией адренергической нейромедиации [23], опосредуемой, очевидно, путем стимуляции пресинаптических адренергических процессов, и в частности активации процессов обратного захвата норадреналина [1, 2], что абсолютно не характерно для ноотропов, но является одним из ведущих механизмов реализации антидепрессивного эффекта у «классических» препаратов антидепрессантов. Кроме того, «точечное» влияние Прамистара на гиппокамп — структуру ЦНС, играющую, как уже упоминалось, важнейшую роль в патогенезе как когнитивных расстройств, так и депрессий, возможно, также является клинически значимым в его антидепрессивных эффектах.

В клинической практике также было подтверждено наличие у Прамистара наряду с выраженными когнитивными эффектами и клинически значимого антидепресс-

сивного действия у пациентов в восстановительном периоде инсульта, при хронических нарушениях мозгового кровообращения, а также у практически здоровых лиц пожилого и старческого возраста с умеренными когнитивными, психастеническими и психоэмоциональными нарушениями [2, 8, 23, 30]. Так, в исследовании Т.С. Мищенко и соавт. [9] показано, что у больных, перенесших церебральный инсульт и получавших Прамистар в виде монотерапии в течение 8 недель, отмечалось улучшение неврологического статуса, а также основных когнитивных функций: улучшение функций вербальной памяти в виде увеличения объемов непосредственного запоминания и долговременной памяти; улучшение функций произвольного внимания, увеличение объемов перерабатываемой информации, уменьшение явлений истощаемости, улучшение скоростных параметров; уменьшение выраженности перцептивно-гностических расстройств; общее повышение когнитивной продуктивности больных; редукция депрессивных переживаний и астенической симптоматики. Авторы отметили также улучшение настроения, качества самообслуживания, упорядоченность в поведении наблюдаемых пациентов. Данные о положительном влиянии прамирацетама на целенаправленное поведение получены также в европейских исследованиях [36].

Существенно важным фактором является наличие у Прамистара высокого профиля безопасности, связанного с его благоприятными фармакокинетическими параметрами. Прамирацетам не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде, не взаимодействует с другими лекарственными средствами, что особенно важно в условиях полипрагмазии и у пожилых больных [1, 2, 30].

Таким образом, прамирацетам (Прамистар), относящийся к ноотропам полифакторного действия, с одной стороны, обладает уникальными механизмами действия, основанными на фармакодинамических свойствах (активация системы захвата холина, запускающего активность синтетазы оксида азота, ингибирование нейронпептидаз и потенцирование действия амфетамина), позволяющими оказывать наряду с ноотропными и антидепрессивными эффектами. С другой стороны, прамирацетам имеет доказательную базу относительно эффективности и безопасности при цереброваскулярной патологии.

## Выводы

Исходя из результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований, в настоящее время можно считать обоснованной фармакологическую и клиническую целесообразность включения Прамистара в схемы комплексной терапии больных с хронической церебральной ишемией. Это позволит повысить эффективность терапевтических и реабилитационных мероприятий и соответственно улучшить качество жизни пациентов, страдающих цереброваскулярной патологией.

## Список литературы

1. Бурчинский С.Г. Ноотропы при хронических нарушениях мозгового кровообращения: новые возможности // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — № 3. — С. 75-80.
2. Бурчинский С.Г. Депрессивные расстройства в неврологической практике: возможности ноотропов нового поколения // *Здоров'я України*. — 2009. — № 15-16. — С. 46-47.
3. Беленичев И.Ф. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, В.Р. Стец // *Новости медицины и фармации*. — 2004. — № 15(155). — С. 10.
4. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцов В.И. — М.: Медицина, 2007. — 328 с.
5. Голик В.А. Ренессанс ноотропной терапии: от истоков к новым областям клинического использования ноотропов при заболеваниях ЦНС // *Нейрон-ревью*. — 2012. — № 2. — С. 2-22.
6. Захаров В.В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений // *Русский медицинский журнал*. — 2007. — № 10. — С. 797-801.
7. Клиническая фармакология с элементами клинической биохимии. Руководство для врачей и клинических провизоров / Под ред. С.В. Нагиева, Т.Д. Бахтеевой, И.А. Зупанца. — Донецк: Ноумедги, 2011. — 930 с.
8. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Когнитивные и аффективные нарушения у постинсультных больных и возможности их коррекции // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 2(12). — С. 5-10.
9. Мищенко Т.С. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Линская А.В., Мищенко В.Н. // *Международный неврологический журнал*. — 2011. — № 2(40). — С. 7-17.
10. Смирнов А.В., Краюшкин А.И., Горелик Е.В., Гуров Д.Ю., Григорьева Н.В., Замараев В.С., Даниленко В.И. Морфологическая характеристика гиппокампа при церебральном атеросклерозе // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 1.
11. Соколова И.Б., Гилерович Е.Г., Павличенко Н.Н., Польшинцев Д.Г. Морфологические изменения в гиппокампе крыс после травмы головного мозга // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. — 2011. — № 4. — С. 196-199.
12. Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. — М.: Медицина. — 2003.
13. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. II: Effects of piracetam and pramiracetam / Ennaceur A., Cayou A., Costa J.C., Delacour J. // *Behav. Brain Res.* — 1989. — V. 33, № 2. — P. 197-207.
14. Nappi G., Rabasseda X., Msaly N. Piracetam: nootropic agent with improved efficacy in patients with senile or presenil cognitive impairment // *Drugs of today*. — 1984. — V. 30, № 6. — P. 469-482.
15. Imre Z.S. Nagy. On the Possible role of Nootropica in Geriatric Prevention and Therapy // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 1996. — 786. — 444-52.
16. Flicker J., Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment // *Editorial Group: Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group*. — 2008. — DOI: 10.1002/14651858.CD001011.

17. <http://www.biogenesis.co.za/pi-pramiracetam.asp>.
18. Cobo E. Boosting the chances to improve stroke treatment // Cobo E., Secades J.J., Miras F. et al. // *Stroke*. — 2010. — № 41. — С. 143-150.
19. Galliani G., Nencioni A., Formento M.L., Barzaghi F. Animal models for screening nootropics // *Trends Dev. RBM Meetings*. — 1986. — 4. — 43-53.
20. Giurgea C. The nootropic approach to the pharmacology of the integrative activity of the brain // *Cond. Reflex*. — 2003. — № 8(2). — 108-115.
21. Guazzi G. Pramiracetam (CI-879) verso piracetam nei disturbi cognitive. Studio controllato in doppio cieco // *Simp. Memoria Farm. (Siena)*. — 1991. — P. 25-37.
22. Libri V., Scorsa A.M., Dawe G., Nistico G. Long term potentiation of synaptic transmission in rodents: effects of pramiracetam sulfate // *Pharmacol. Commun.* — 1994. — 4. — 125-135.
23. Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and Piracetam-Like drugs. From Basic Science to Novel Clinical Applications to CNS Disorders // *Drugs*. — 2010. — 70(3). — 287-312.
24. Mertucci N., Fabbrini G., Agnoll A. Efficacia clinica a tollerabilit del pramiracetam (CI-879) verso oxiracetam nel trattamento del disturbi cognitivo-mnesici dell'anziano affetto de sindrome psicorganica cerebrale // *Simp. Memoria Farm. (Siena)*. — 1991. — P. 39-48.
25. Multicenter evaluation of pramiracetam for the treatment of memory impairment of probable vascular origin // *Scarpazza E., Guffanti E.E., Marchi E. et al. // Adv. Ther.* — 1993. — V. 10, № 5. — P. 217-225.
26. Placebo-controlled double-blind study of pramiracetam (CI879) in the treatment of elderly subjects with memory impairment // *Marriny G., Caratty C., Peluffo F. et al. // Adv. Ther.* — 1992. — V. 9, № 3. — P. 1361-1346.
27. Poschel B.P.H., Marriott J.G., Gluckman M.I. Pharmacology Underlying the Cognition-Activating Properties of Pramiracetam (CI-879) // *Psychopharmacology. Bulletin*. — 1983. — V. 19, № 4. — P. 720-721.
28. Poschel B.P.H., Ho P.M., Ninteman, F.W. Arousal deficit shown in aged rat's quantitative EEG and ameliorative, action of pramiracetam compared to piracetam // *Experientia*. — 1985. — 41. — 1433-1452.
29. Poschel B.P.H., Ho P.M., Ninteman F.W., Callahan M.J. Pharmacologic therapeutic window of pramiracetam demonstrated in behavior, EEG, and single neuron firing rates // *Experientia*. — 1985. — 41. — 1453-1460.
30. Pramiracetam, a new nootropic, a controlled quantitative pharmac-EEG study // *Psychopharm. Bull.* — 1983. — V. 19, № 4. — P. 708-716.
31. Pharmacokinetics of oral pramiracetam in normal volunteers / *Chang T., Young R.M., Goulet J.R., Yakatan G.J. // J. Clin. Pharmacol.* — 1985. — V. 25, № 4. — P. 291-295.
32. Pugsley T.A. et al. Some neurochemical properties of pramiracetam, a new cognition-enhancing agent // *Drug Development Research*. — 1983. — V. 3. — P. 407-420.
33. Pharmacokinetics of pramiracetam in healthy volunteers after oral administration / *Auteri A., Blandi P., Celasco G. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* — 1992. — V. 12, № 3. — P. 129-132.
34. Pramiracetam effects on scopolamine-induced amnesia in healthy volunteers / *Mauri M., Sinforiani E., Reverberi F. et al. // Arch. Gerontol. Geriatr.* — 1994. — V. 18, № 2. — P. 133-139.
35. Systemic administration of pramiracetam increases nitric oxide synthase activity in the cerebral cortex of the rat / *Corasaniti M.T., Paoletti A.M., Palma E. et al. // Funct. Neurol.* — 1995. — V. 10, № 3. — P. 151-155.
36. The therapeutic efficacy of Pramiracetam in Alzheimer's disease — preliminary observations / *Branconnier R.J., Cole J.O. et al. // Psychopharmacol. Bull.* — 1983. — V. 19. — P. 726-730.
37. Yoshimoto T., Kado K., Matsubara F., Koriyama N., Kaueto H., Tsuru D. Specific inhibitors for propyl endopeptidase and their anti-amnesic effect // *J. Pharmacobiol. Dyn.* — 1987. — 10. — 730-735.
38. Alvin McLean, Diana D. Cardenas, Donna Burgess and Elkan Gamzu Placebo-controlled study of pramiracetam in young males with memory and cognitive problems resulting from head injury and anoxia // *Brain Injury*. — 1991. — T. 5, № 4. — 375-380.

Получено 19.07.13 □

Морозова О.Г.

Харківська медична академія післядипломної освіти

#### НООТРОПИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ: МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ Й ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПРАМІРАЦЕТАМУ

**Резюме.** У статті поданий огляд публікацій, присвячених ефективності прамірацетаму при хронічній церебральній ішемії. Наведені дані свідчать про доцільність включення прамірацетаму (Прамистару) у схеми комплексної терапії даної категорії хворих, що дозволить підвищити ефективність терапевтичних і реабілітаційних заходів і відповідно поліпшити якість життя пацієнтів, які страждають від цереброваскулярної патології.

**Ключові слова:** хронічна церебральна ішемія, лікування, ноотропи, прамірацетам.

Morozova O.G.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

#### NOOTROPICS IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA: MECHANISMS OF ACTION AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF PRAMIRACETAM

**Summary.** The article presents a review of publications regarding the effectiveness of pramiracetam in chronic cerebral ischemia. These data indicate the feasibility of pramiracetam (Pramistar) including into the schemes of complex treatment of these patients, which will increase the effectiveness of therapeutic and rehabilitation measures and thus improve the quality of life of patients with cerebrovascular disease.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, treatment, nootropics, pramiracetam.