

**В.И. Мамчур,
С.Н. Дронов**

СИНЕРГИЯ ПИРАЦЕТАМА И АМИНАЛОНА В ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОМ ДЕЙСТВИИ ОЛАТРОПИЛА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

кафедра фармакологии и клинической фармакологии

(зав. – д. мед. н. В.И. Жилюк)

ул. В. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of pharmacology and clinical pharmacology

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: vmamchur@dma.dp.ua

Ключевые слова: *пирацетам, гамма-аминомасляная кислота, олатропил, синергизм*

Ключові слова: *пірацетам, гамма-аміномасляна кислота, олатропіл, синергізм*

Key words: *piracetam, gamma-aminobutyric acid, olatropil, synergism*

Реферат. Синергія пірацетаму та аміналону в церебропротекторній дії олатропілу. Мамчур В.І., Дронов С.М. Оптимізація фармакотерапії неврологічних та психосоматичних захворювань привела до створення комбінованих лікарських засобів, що містять два та більше компоненти з різним механізмом дії, які по-різному впливають на патогенез та клінічні прояви конкретних форм патології. Особливо популярними в останні роки стали комбіновані препарати, що сприяють нормалізації центральних регуляторних механізмів розвитку соматичної патології, покращують мозковий метаболізм та гемодинаміку, стабілізують корково-підкоркові взаємозв'язки, порушення яких лежать в основі багатьох форм неврологічної та психосоматичної патології. У цій статті запропоновані варіанти оптимізації ноотропної терапії препаратом олатропіл, який є поєднанням в одній лікарській формі двох «істинних» ноотропів - гамма-аміномасляної кислоти (аміналону) і пірацетаму. Подібна комбінація дає можливість одномоментної реалізації комплексу багатосторонніх і різноманітних ефектів щодо центральної нервової системи, властивих як пірацетаму, так і аміналону, проте досягається за рахунок принципово різних механізмів дії цих засобів. Механізм дії олатропілу демонструє виражений синергізм монокомпонентів препарату. Таке поєднання дозволяє зменшити в 2 рази терапевтичні дозування кожної з діючих речовин, що, у свою чергу, призводить до зниження частоти виникнення і вираженості можливих побічних ефектів; нівелювання збудливої дії пірацетаму і забезпечення більш високої безпеки та ефективності. Препарат є ефективним інструментом терапії різних форм цереброваскулярної патології, покращує когнітивні функції, психічну активність, психоемоційний статус, вегетативні функції, сприятливо впливаючи на якість життя пацієнтів. Унікальність механізму дії олатропілу, яка полягає у виникненні факту фармакодинамічного синергізму при одночасному застосуванні пірацетаму й аміналону в складі однієї лікарської форми, сприяє посиленню позитивних фармакологічних ефектів і нівелюванню ряду негативних елементів фармакодинаміки складових препарату.

Abstract. Synergy of piracetam and aminalon in the cerebroprotective effect of olatropyl. Mamchur V.I., Dronov S.N. Optimization of pharmacotherapy of neurological and psychosomatic diseases led to the creation of combined medicines containing two or more components with different mechanisms of action, differently affecting the pathogenesis and clinical manifestations of specific forms of pathology. Combined drugs that help normalize the central regulatory mechanisms of the development of somatic pathology, improve brain metabolism and hemodynamics, stabilize the cortical-subcortical relationships, the disorders of which lie at the base of many forms of neurological and psychosomatic pathology have been particularly popular in recent years. In this article we propose options for optimizing nootropic therapy with olatropyl, which is a combination of two "true" nootropics - gamma-aminobutyric acid (aminalone) and piracetam in one drug form. Such a combination allows one-stage implementation of a complex of multifaceted and diverse effects on the central nervous system characteristic of both piracetam and aminalone, but achieved through fundamentally different mechanisms of action of these agents. The mechanism of action of olatropil demonstrates the pronounced synergism of the monocomponents of the preparation. This combination allows to reduce the therapeutic dosages of each of the active substances by 2 times, which, in turn, leads to a decrease in the incidence and severity of possible side effects; leveling the exciting effect of piracetam and providing higher safety and efficacy. The drug is an effective tool for the therapy of various forms of cerebrovascular pathology, improving cognitive functions, mental activity, psychoemotional status, autonomic functions, favorably affecting the quality of life of patients. The uniqueness of the mechanism of action of olatropil, consisting in the occurrence of the fact of pharmacodynamic synergy in the combined use of piracetam and aminalone in a single dosage form, contributes to the enhancement of positive pharmacological effects and the leveling of a number of negative elements of pharmacodynamics of preparation constituents.

Эволюция лекарственных средств в третьем тысячелетии ознаменовалась существенным и, как никогда раньше, жестким повышением требований их эффективности и безопасности. Усовершенствование технологий и научных возможностей в фармацевтической промышленности позволило получить новые молекулы препаратов, средняя стоимость разработок которых, увы, непрерывно растет. Так, по данным Di Masi J.A. и соавт., в 1976 году она составляла 137 млн долларов США за препарат, в 2000 году – 802 млн, а в конце 2014 года – уже 2,56 млрд. Безусловно, усовершенствование старых, проверенных временем лекарственных средств является на порядок более выгодным. При этом достаточно жестким критериям безопасности соответствует довольно ограниченный арсенал медикаментозных средств, в частности, представители популяции ноотропов, обладающих, безусловно, уникальными фармакотерапевтическими свойствами [7, 26].

Ноотропные (нейрометаболические) средства улучшают когнитивные функции мозга путем модуляции скорости запоминания и продолжи-

тельности хранения полученной информации, а также защищают мозг от повреждения при гипоксии или действия других неблагоприятных факторов [5]. Если основой действия антидепрессантов считают их влияние на катехоламиную и индоламиную нейротрансмиттерные системы, нейролептиков – на D₂-подтип рецепторов дофамина, транквилизаторов – на ГАМК-бензодиазепин-хлор-ионоформный комплекс, то эффект ноотропов обусловлен не единственным механизмом, а комплексным взаимодействием с различными биологическими системами. Ноотропы имеют множественные точки приложения, вовлекая в механизм своего действия большое количество анатомо-функциональных систем – нейромедиаторные, сосудистые, метаболизм клетки, реологические и т.д. Благодаря своим многогранным возможностям (рис. 1), ноотропные средства характеризуются весьма широким спектром клинического использования и являются единственной высокоэффективной группой нейротропных препаратов, применяемых как с фармакотерапевтической, так и фармакопрофилактической целью [4, 7].

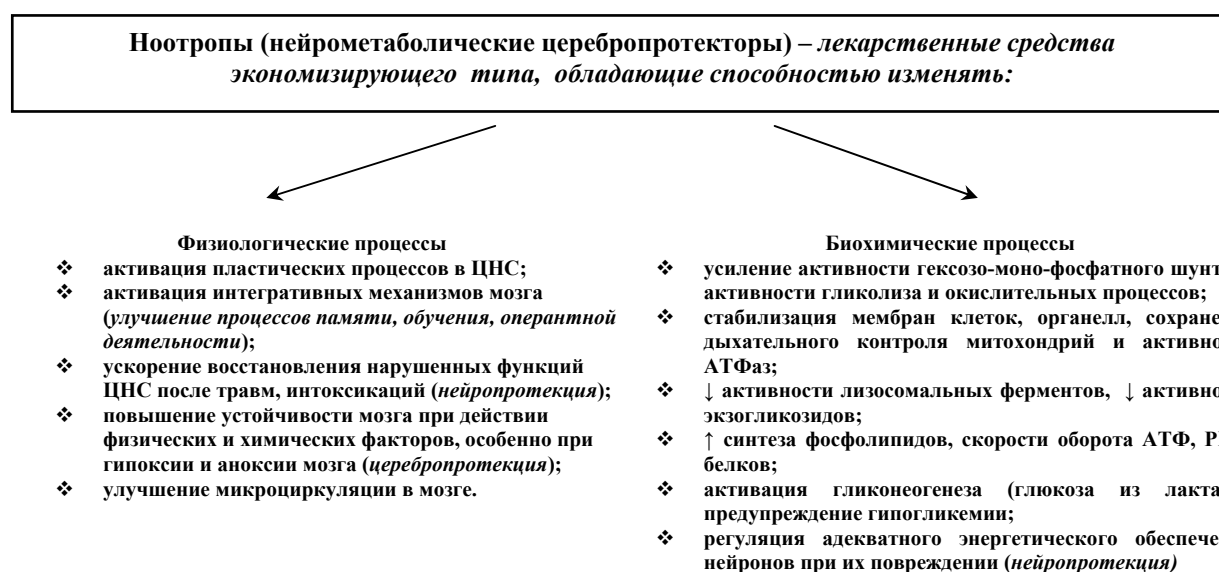


Рис. 1. Характер влияния ноотропных средств на физиологические и биохимические процессы в организме

Характер влияния ноотропных свойств на нейрон и глию опосредуется рядом механизмов [12, 36]:

нейротрофичность – природный процесс, основой которого является пролиферация клеток, их миграция, дифференцировка и выживание;

нейропротекция – индуцированный механизм, предупреждающий влияние негативных факторов;

нейропластичность – процесс постоянной регенерации в случае природного или патологического повреждения.

Указанные механизмы наряду с нейрогенезом являются фундаментальными процессами, непрерывно протекающими в нервной системе [12, 33]. В то же время ноотропные функции реализуются посредством нейротропности, нейротрофики,

нейропластичности наряду с механизмами санации [9, 12, 33, 36].

В настоящее время разработан новый подход по восстановлению повреждений мозга, направленный на нейрососудистые единицы (neurovascular unit), образованные эндотелиоцитами, перицитами, нейронами, клетками глии и матриксными белками [12]. Они функционируют как одно целое, а связь между отдельными субъединицами этого комплекса поддерживается посредством сигнальных молекул [30]. Недостаток поддержки со стороны того или иного компонента нейрососудистой единицы (клеток или матрикса) приводит к развитию особенного апоптозоподобного феномена, известного как апоиксис (anoikis) [29]. Считается, что инсульт, деменция, мигрень, травма, нейродегенеративные расстройства и даже природное старение организма может быть обусловлено дисфункцией нейрососудистых единиц [12, 13].

Согласно современным алгоритмам, в клинике ноотропные средства применяют, как правило, в качестве препаратов комбинированной терапии. При этом достаточно часто имеет место одновременное назначение одному пациенту нескольких (иногда до 10 и более) препаратов с различным механизмом действия. Это приводит к увеличению проявлений нежелательных эффектов препаратов, трудностям в подборе дозового режима для врача и в соблюдении данного режима для пациента, значительному удорожанию процесса лечения [8, 19].

Оптимизация фармакотерапии неврологических и психосоматических заболеваний привела к созданию фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, включающих два и более ингредиента, терапевтическая активность которых в отношении конкретных нозологических форм опосредуется различными механизмами действия. Весьма распространенными в последнее время являются фиксированные комбинации, обладающие способностью нормализовать основные регуляторные механизмы развития соматической патологии, оптимизировать метаболизм и гемодинамику головного мозга, стабилизировать корково-подкорковые связи, патологические изменения которых являются предпосылкой возникновения неврологической и психосоматической патологии. Основными преимуществами таких препаратов являются:

- допустимость использования проверенных временем эффективных комбинаций активных ингредиентов в одной лекарственной форме;
- редуцирование вынужденной полипрагмазии в условиях поддержания или возрастания эффективности терапии;

- усиление мотивации следования пациентом предписанному ему режиму лечения;

- повышение приемлемости экономической составляющей проводимой терапии [6, 17, 26].

Особый интерес представляет комбинированный нейротропный препарат «Олатропил» (АО «Олайнфарм», Латвия), который, в отличие от других комбинированных ноотропных средств, является сочетанием в одной лекарственной форме двух «истинных» ноотропов – аминалона (125 мг) и пирацетама (250 мг), т.е. является первым «истинно ноотропным» комбинированным препаратом. Подобная комбинация позволяет успешно реализовать совокупность многосторонних и разнообразных эффектов в отношении центральной нервной системы, присутствующих как пирацетаму, так и гамма-аминомасляной кислоте, которые опосредуются принципиально различными механизмами действия указанных препаратов [6, 24, 26].

Пирацетам (2-оксо-1-пирролидинилацетамид) – классическое ноотропное средство, ноотроп-«долгожитель», который считают базовым рацетамом, «золотым стандартом» метаболических церебропротекторов. Согласно современным представлениям, пирацетам улучшает биоэнергетику головного мозга, оптимизирует метаболизм нейромедиаторов, увеличивает синтез белка и нейрогенез, улучшает мозговой кровоток и реологические свойства крови, стимулирует образование мембранных фосфолипидов, а также потенцирует мнемотропные эффекты нейропептидов памяти [21].

В условиях гипоксии пирацетам стимулирует процесс окисления глюкозы (путь Эмбдена – Мейергофа) вследствие активации пентозофосфатного цикла, что способствует образованию восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата – важнейшего компонента для обеспечения энергией обмена веществ в головном мозге. К тому же, в условиях гипоксии пирацетам активизирует образование аденозинтрифосфата и кругооборот АТФ – цАМФ в нейронах. Индукция пирацетамом пентозофосфатного, гексозофосфатного циклов и аденилаткиназы является предпосылкой к улучшению утилизации кислорода в головном мозге [8, 20].

В действии пирацетама есть ГАМК-ергическая составляющая, которая существенно усиливается при совместном применении этого препарата с лекарственными средствами, действующими на ГАМК-ергические рецепторы, несмотря на то, что пирацетам непосредственно в ГАМК не превращается. Являясь хорошо растворимым и химически стабильным,

пирацетам быстро всасывается при пероральном приеме и легко проникает сквозь гематоэнцефалический барьер [28]. Этот препарат, как показано в настоящее время, способен восстанавливать деформируемость (эластичность) клеточных мембран [37].

Одним из его механизмов является улучшение клеточного метаболизма [20, 21]. Вероятно, в основе этого эффекта лежит воздействие на мембраны митохондрий. Препарат оказывает положительное влияние на процессы метаболизма и кровообращение в головном мозге, стимулирует окислительно-восстановительные процессы, улучшает регионарное кровообращение в ишемизированных участках головного мозга, повышает энергетический потенциал нейронов за счет участия АТФ и аденилатциклазы.

Одним из ключевых моментов действия препарата является его способность влиять на глутамат-рецепторный комплекс, изменяя ионные токи кальция, калия, натрия. Известно, что глутамат является основным возбуждающим трансмисмиттером в ЦНС, а NMDA-рецепторы играют ключевую роль в синаптической пластичности, процессах обучения и памяти [16, 25, 32, 34, 35]. Физиологические паттерны активности синаптических NMDA-рецепторов способствуют выживанию нейронов за счет контроля минимального поступления кальция в нейрон, что является важным фактором нейротрофичности и нейропластичности [12]. При этом пирацетам активирует АМРА-тип глутаматных рецепторов (эндогенным лигандом является аминокислота 3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат), что вызы-

вает увеличение выхода кальция из клетки, в результате чего снижается концентрация внутриклеточного кальция [36]. Кроме того, Г.И. Ковалёв и соавт. [11, 16] показали, что специфическое ноотропное действие пирацетама сопровождается повышением плотности NMDA-рецепторов.

Ноотропный и нейропротекторный потенциал пирацетама опосредуется также повышением синтеза нейротрофических ростовых факторов, играющих немаловажную роль в когнитивных функциях и нейропластичности [2]. Нейротрофин BDNF (нейротрофический фактор мозга) является хорошо изученным белковым фактором выживания и дифференцировки нейронов. Он регулирует как кратковременные синаптические функции, так и продолжительную потенциацию синапсов [22]. BDNF и NGF принимают участие в процессах перехода фазы консолидации в долговременную память и отсроченное воспроизведение энграмм памяти. Экспериментально у животных с низкой исследовательской активностью установлено, что пирацетам способствует росту уровня BDNF в гиппокампе и в коре головного мозга [22].

Безусловно значимым является свойственный пирацетаму сосудистый компонент действия (рис. 2). Этот базовый рацетам угнетает агрегацию тромбоцитов, ослабляет их адгезивные свойства в отношении эпителия стенки кровеносных сосудов, уменьшает вязкость плазмы и цельной крови, а также редуцирует спастическую реакцию гладких мышц сосудистой стенки [7, 10, 21]:



Рис. 2. Механизмы развития нейротропного и вазотропного эффектов пирацетама

Однако применение пираретама в качестве средства монотерапии может сопровождаться развитием нежелательных эффектов – беспокойства, нарушений сна, раздражительности вследствие интенсивного активирующего влияния препарата на центральную нервную систему. В связи с этим, с целью ослабления и «нейтрализации» подобных проявлений, а также расширения механизмов действия олатропила в его состав включена гамма-аминомасляная кислота – аминалон [10, 18].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, аминалон) как естественный нейромедиатор обеспечивает тормозные процессы в центральной нервной системе, являясь высокоаффинным агонистом специфических ГАМК-рецепторов в различных мозговых структурах. Подобное взаимодействие оказывает благоприятное влияние на мозговое кровообращение, энергетику нейрона, нейродинамику, способствует развитию седации и сопутствующего психостимулирующего действия, в результате чего достигается положительное воздействие на когнитивные и неврологические функции, а также мозговую гемодинамику [18, 27]. По данным Морозовой О.Г. и соавт., снижение ГАМК-ергической медиации является основной предпосылкой развития хронического возбуждения, приводящего в конечном итоге к истощению нейрональных структур мозга [15, 18]. К тому же существенный дефицит ГАМК-ергической нейротрансмиссии наблюдается и в процессе физиологического старения, что, вероятно, может быть следствием как уменьшения числа постсинаптических ГАМК-рецепторов, так и активного синаптического уровня самой гамма-аминомасляной кислоты [18, 31].

По мнению Бурчинского С.Г. [3], морфофункционально ГАМК-ергические нейроны тесно связаны с опиатными рецепторами, которые обеспечивают функциональную активность эндогенной антиноцицептивной системы в подкорковых структурах. Гамма-аминомасляная кислота активирует синтез и высвобождение анальгетических нейропептидов, в частности мет-энкефалинов, а агонисты ГАМК потенцируют болеутоляющее действие экзогенно введенных наркотических анальгетиков. Поэтому препараты, включающие гамма-аминомасляную кислоту, в той или иной степени обладают обезболивающими характеристиками, прежде всего – при психогенных хронических болевых синдромах, являющихся следствием острого либо хронического стресса или же сопровождающих невротическую симптоматику.

Следовательно, пираретаму и аминалону присущи взаимодополняющие клинико-фармакологические эффекты, которые существенно расширяют границы их нейрометаболической активности и усиливают ноотропный потенциал.

Экспериментально-клиническое изучение олатропила при различных формах энцефалопатий [24] выявило основные закономерности фармакодинамических эффектов фиксированной комбинации:

- устранение когнитивного дефицита, амнезии, улучшение консолидации энграмм памяти и повышение умственной работоспособности, по выраженности превосходящее терапевтическую активность ингредиентов в отдельности;

- присущее пираретаму, но не свойственное аминалону повышение физической работоспособности;

- ослабление соматоформной симптоматики, тревоги, социальной дисфункции, улучшение сна, тенденция к ослаблению депрессивной симптоматики;

- стабилизация показателей ЭЭГ;

- отсутствие отрицательного влияния на гемодинамику мозга.

Механизм действия олатропила демонстрирует выраженный синергизм монокомпонентов препарата. Подобное сочетание позволяет уменьшить в 2 раза терапевтические дозировки каждого из действующих веществ, что, в свою очередь, приводит к снижению частоты возникновения и выраженности возможных побочных эффектов; нивелированию возбуждающего действия пираретама и обеспечению более высокой безопасности и эффективности.

Фармакологический потенциал олатропила более весомый, чем у обычных ноотропов благодаря наличию поливалентной фармакодинамики, а именно: собственно ноотропного, антиастенического, анксиолитического, вегетотропного и сосудостабилизирующего эффектов.

Таким образом, пираретам и аминалон обладают различными, но взаимодополняющими клинико-фармакологическими эффектами, которые существенно расширяют границы их нейрометаболической активности и усиливают ноотропный потенциал (рис. 3), благодаря чему олатропил благоприятно влияет как на когнитивные, так и на вегетативно-эмоциональные расстройства [1, 6, 8, 14, 18]. Как свидетельствуют результаты доклинического исследования фармакологической активности олатропила, проведенного авторами настоящей публикации, препарат статистически значимо превосходит референтные средства пираретам и аминалон по

спектру ноотропной активности и уровню эффективных доз. Учитывая несомненные преимущества олатропила (усиление ноотропного эффекта за счет синергизма действия компонентов и уменьшение риска развития побочных эффектов пирацетама), препарат особенно реко-

мендован пациентам геронтологического профиля, которым продолжительное назначение пирацетама в рекомендованных действующих дозах (2400 – 4800 мг/сутки не менее 3 месяцев) из-за наличия побочных эффектов неприемлемо [14, 23].

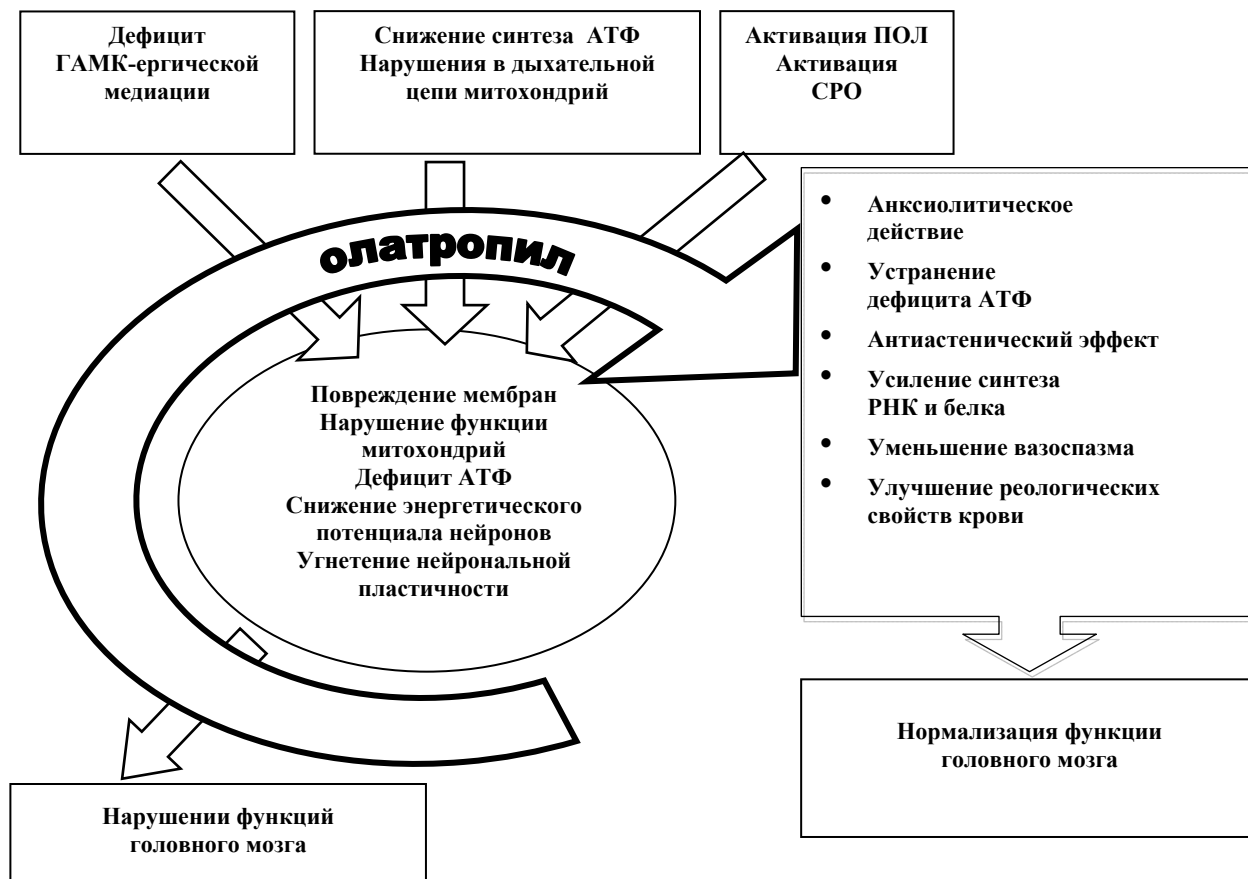


Рис. 3. Фармакодинамические механизмы реализации церебропротекторной активности олатропила

Объединение пирацетама и аминалона в рамках комбинированного препарата олатропил обеспечивает уникальность механизма его действия, характеризующегося развитием фармакодинамического синергизма ингредиентов комбинации, что обуславливает:

- возможность максимально полного и одновременно точечного воздействия на процессы патогенеза когнитивных расстройств различной природы (направленное влияние на все

звенья возникающего нейромедиаторного дисбаланса);

- сочетание системных (нейромедиаторных) и клеточных (нейрометаболических) эффектов, не свойственных применяемым сегодня средствам для коррекции когнитивной сферы;
- высокую степень безопасности;
- повышение приемлемости экономической составляющей проводимой терапии;
- высокую степень достижения комплайенса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Антипчук Е.Ю. Олатропил в лечении когнитивных нарушений у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы / Е.Ю. Антипчук, К.Н. Логановский, Н.Ю. Чупровская [и др.] // Укр. неврол. журн. – 2007. – № 4. – С. 75-81.

2. Арушунян Э.Б. Нетрадиционный подход к оценке механизма специфического действия ноотропных средств / Э.Б. Арушунян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 68, № 2. – С. 59-67.

3. Бурчинський С.Г. До питання про механізми анальгетичної дії ноотропів: препарат ноофен / С.Г. Бурчинський // Ліки. – 2005. – № 5-6. – С. 10-14.
4. Бурчинський С.Г. Клинико-фармакологические критерии оценки безопасности ноотропных средств / С.Г. Бурчинский // Междунар. невролог. журнал. – 2015. – Т. 73, № 3. – С. 77-84.
5. Бурчинский С.Г. Ноотропная и вазотропная фармакотерапия в неврологии: сочетание препаратов или сочетанный эффект? / С.Г. Бурчинский // Междунар. невролог. журнал. – 2015. – Т. 77, № 3. – С. 133-138.
6. Бурчинський С.Г. Олатропіл – новий комбінований ноотропний препарат / С.Г. Бурчинський // Медичні перспективи. – 2006. – Т. XI, № 4. – С. 53-56.
7. Бурчинский С.Г. Проблема безопасности ноотропной фармакотерапии в неврологической практике / С.Г. Бурчинский, О.Ю. Гончар, К.В. Райченко // Междунар. невролог. журнал. – 2017. – Т. 93, № 7. – С. 56-60.
8. Воронина Т.А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44-58.
9. Голик В.А. Ренессанс ноотропной терапии: от истоков к новым областям клинического использования ноотропов при заболеваниях ЦНС / В.А. Голик // Нейрон-ревью. – 2012. – № 2. – С. 2-22.
10. Дамулин И.В. Использование олатропила при дисциркуляторной энцефалопатии / И.В. Дамулин, Н.Н. Коберская, И.Ю. Савушкина // The J. Neuroscience of V.M. Mankovsky. – 2014. – Vol. II, N 2. – P. 37-39.
11. Действие пираретама на поведение и рецепторы мозга мышей C57BL/6 и BALB/c - ноотропный и анксиолитический эффекты / Г.И. Ковалёв, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов, Г.Г. Незнамов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 9. – С. 3-10.
12. Евтушенко Е.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / Е.С. Евтушенко // Междунар. невролог. журнал. – 2013. – Т. 57, № 3. – С. 20-27.
13. Жилюк В.И. Роль эндотелия в действии ноотропов при когнитивных нарушениях вследствие хронической гипергликемии / В.И. Жилюк, В.И. Мамчур // Журнал Нац. АМН України. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 184-193.
14. Зупанец И.А. Фармакодинамические аспекты нейрогеропротекторного синергизма препарата «Олатропил» / И.А. Зупанец, С.К. Шебеко, И.А. Отришко // Укр. вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 2 (87). – С. 113-116.
15. Кадыков А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия) / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шапаронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.
16. Ковалев Г.И. Влияние пираретама и ацафена на NMDA и никотиновые рецепторы мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте / Г.И. Ковалев, Ю.Ю. Фирсова, Р.М. Салимов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 12-17.
17. Мамчур В.И. Фармакология церебропротекторов в виде фиксированных комбинаций / В.И. Мамчур, В.И. Жилюк, С.Н. Дронов [и др.] // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, Ч. 2.: матер. III Съезда фармакологов России «Фармакология – практическому здравоохранению», 23-27 сентября 2007г. – СПб., 2007. – С. 2-1847.
18. Морозова О.Г. Влияние олатропила на когнитивные, вегетативные и психоэмоциональные показатели у лиц с хронической церебральной ишемией на фоне артериальной гипертензии / О.Г. Морозова, А.А. Ярошевский, Я.В. Липинская // Междунар. невролог. журнал. – 2015. – Т. 73, № 3. – С. 61-67.
19. Остроумова О.Д. Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? / О.Д. Остроумова, А.М. Ватугина, А.А. Зыкова // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 21. – С. 11-21.
20. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник [и др.]. – Донецк: «Издатель Заславский А.Ю.», 2009. – 262 с.
21. Фармакология. Курс лекций : учеб. пособие / А.И. Венгеровский. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 736 с.
22. Фирсова Ю.Ю. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения / Ю.Ю. Фирсова, О.В. Долотов, Е.А. Кондрахин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 6. – С. 3-6.
23. Хомазюк Т.А. Проблемы когнитивных нарушений и медицинской реабилитации при полиморбидной патологии у пожилых / Т.А. Хомазюк, В.Ю. Кротова // Neurology and neurosurgery. Eastern Europe. – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. 530-542.
24. Ярош О.К. Клініко-експериментальна оцінка церебропротективної дії Олатропілу / О.К. Ярош, О.Т. Дудко, Л.О. Громов // Клін. фармація. – 2005. – № 1. – С. 12-17.
25. A novel mechanism for nicotinic potentiation of glutamatergic synapses / A.W. Halff, D. Gómez-Varela, D. John, D. K. Berg // J. Neurosci. 2014. – Vol. 34, N 6. – P. 2051-2064.
26. DiMasi J.A. The cost of drug development / J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, N 20. – P. 1972.
27. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid – mediated neurophysiological effects in the central nervous system / J.P. Ellergast // Brain neurophysiology. – Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. – P. 497-530.
28. Flicker L. Piracetam: in: Evidence-based Dementia Practice. Ed. by N.Qizilbash [et al.] / L. Flicker. – Oxford: Blackwell Publishing, 2002. – P. 546-548.
29. Frisch S.M. Anoikis mechanisms / S.M. Frisch, R.A. Screaton // Curr. Opin. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 13. – P. 555-562.
30. Hawkins B.T. The blood-brain barrier / neurovascular unit in health and disease / B.T. Hawkins,

T.P. Davis // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – Vol. 57. – P. 173-85.

31. Hock C. Biochemical aspects of dementia / C. Hock // *Dial. Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 5. – P. 27-34.

32. Mechanisms of synaptic plasticity and recognition memory in the perirhinal cortex / P. J. Banks, E. C. Warburton, M. W. Brown, Z. I. Bashir // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2014. – Vol. 122. – P. 193-209.

33. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders / A. M. Enciu, M. I. Nicolescu, C. G. Manole [et al.] // *BMC Neurol.* – 2011. – Vol. 2011. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/75>.

34. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement / G.L. Collingridge, A. Volianskis, N. Bannister [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2013. – Vol. 64. – P. 13-26.

35. The role of N-methyl-D-aspartate receptor in Alzheimer's disease / J. Zhang, Y. Li, J. Xu, Z. Yang // *J. Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 339, N 1-2. – P. 123-129.

36. Towards a roadmap in brain protection and recovery / D. F. Muresanu, A. Buzoianu, S. I. Florian, T. von Wild // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16, N 12. – P. 2861-2871.

37. Winblad B. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses / B. Winblad // *CNS Drug Rev.* – 2005. – Vol. 11. – P. 169-182.

REFERENCES

1. Antipchuk EYu, Loganovskii KN, Chuprovskaia NYu, Bomko MA, Loganovskaya TK, Denisyuk NV, Kolosinskaya EA, Chumak SA, Krejnis GYu, Perchuk IV, Zdorenko LL, Kravchenko VI, Zdanevich NA, Vasilenko ZL, Drozdova NV, Yuhimenko EN, Gres'ko MV. [Olatropil in the treatment of cognitive impairment in victims of the Chernobyl disaster]. *Ukrayinskyi nevrologichnyi zhurnal.* 2007;3:75-81. Russian.

2. Arushunyan E.B. [Nontraditional approach to the assessment of the mechanism of the specific action of nootropic agents]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* 2008;68(2):59-67. Russian.

3. Burchynskiy SG. [Issues of analgesic effects of nootropic drugs: noofen preparation]. *Liky.* 2005;5-6:10-14. Ukrainian.

4. Burchynskiy SG. [Clinical and pharmacological criteria for assessing the safety of nootropic drugs]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* 2015;3(73):77-84. Russian.

5. Burchynskiy SG. [Nootropic and vasotropic pharmacotherapy in neurology: a combination of drugs or a combined effect?]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* 2015;7(77):133-38. Russian.

6. Burchynskiy SG. [Olatropil – a new combined nootropic drug]. *Medicni perspektivi.* 2006;11(4):53-56. Ukrainian.

7. Burchynskiy SG, Gonchar OYu, Rajchenko KV. [The problem of the safety of nootropic pharmacotherapy in neurological practice]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* 2017;7(93):56-60. Russian.

8. Voronina TA, Seredenin SB. [Nootropic and neuroprotective agents]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* 2007;70(4):44-58. Russian.

9. Golik VA. [Renaissance of nootropic therapy: from the beginnings to new areas of clinical use of nootropics in diseases of the central nervous system]. *Neuron-revyu.* 2012;3:2-22. Russian.

10. Damulin IV, Koberskaya NN, Savushkina IYu. [Using olatropil for dyscirculatory encephalopathy]. *The Journal of Neuroscience of BM Mankovsky.* 2014;2(2):37-9. Russian.

11. Kovalyov GI, Kondrahin EA, Salimov RM, Neznamov GG. [Effect of piracetam on the behavior and receptors of the brain of C57BL / 6 and BALB / c mice –

nootropic and anxiolytic effects]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* 2013;76(9):3-10. Russian.

12. Evtushenko ES. [Nootropics and neuroprotectors in modern clinical neuropharmacology]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* 2013;3(57):20-27. Russian.

13. Zhiliuk VI, Mamchur VI. [The role of endothelium in the action of nootropics in cognitive impairment due to chronic hyperglycemia]. *Zhurnal Nacionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy.* 2013;9(2):184-93. Russian.

14. Zupanec IA, Shebeko SK, Otrishko IA. [Pharmacodynamic aspects of neuroheroprotective synergism of the drug "Olatropil"]. *Ukrayinskyi visnyk psychonevrologii.* 2016;24(87):113-6. Russian.

15. Kadykov AS, Manvelov LS, Shahparonova NV. [Chronic vascular diseases of the brain (circulatory encephalopathy)]. *Moskva, GEHOTAR-Media.* 2006;224. Russian.

16. Kovalev GI, Firsova YuYu, Salimov RM. [Effect of piracetam and atsaphen on NMDA and nicotinic receptors in the brain of mice with different efficacy of exploratory behavior in the crucious maze]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* 2008;71(1):12-7. Russian.

17. Mamchur VI, Zhiliuk VI, Dronov SN, Kravchenko KA, Krauz VA. [Pharmacology of cerebroprotectors in the form of fixed combinations]. *Materials of the III Congress of pharmacologists of Russia "Pharmacology - practical health care".* 2007;2-1847. Russian.

18. Morozova OG, Yaroshevskij AA, Lipinskaya YaV. [The effect of olatropil on cognitive, autonomic and psychoemotional indicators in patients with chronic cerebral ischemia against arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* 2015;3(73):61-70. Russian.

19. Ostroumova OD, Vatutina AM, Zykova AA. [Drug interactions: are there "ideal" drugs for use in polypragmasia?]. *Russkii medicinskii zhurnal.* 2003;11(21):11-21. Russian.

20. Belenichev IF, Chernii VI, Kolesnik YuM. [Rational Neuroprotection]. *Doneck, Izdatel Zaslavskii AYU.* 2009;262. Russian.

21. Vengerovskii AI. [Pharmacology. Course of lectures: study guide]. *Moskva, GEHOTAR-Media.* 2015;736. Russian.

22. Firsova YuYu, Dolotov OV, Kondrahin EA, Dubynina EV, Grivennikov IA, Kovalev GI. [The effect of nootropic drugs on the level of BDNF in the hippocampus and the cerebral cortex of mice with different research behavior efficacy]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;72(6):3-6. Russian.
23. Homazyuk TA, Krotova VYu. [Problems of cognitive impairment and medical rehabilitation in polymorbid pathology in the elderly]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2017;7(3):530-42. Russian.
24. Yarosh OK, Dudko OT, Gromov LO. [Clinical-experimental assessment of cerebroprotective action of olatropil]. *Klinichna farmaciia*. 2005;11:12-7. Ukrainian.
25. Halff AW, Gómez-Varela D, John D, Berg DK. A novel mechanism for nicotinic potentiation of glutamatergic synapses. *J. Neurosci*. 2014;34(6):2051-64.
26. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. The cost of drug development. *N. Engl. J. Med*. 2015;372(20):1972.
27. Ellergast JP. Gamma-aminobutyric acid – mediated neurophysiological effects in the central nervous system. *Brain neurophysiology*. Chicago, Illinois Univ. Press. 2000;497-530.
28. Flicker L. Piracetam. *Evidence-based Dementia Practice*. Ed. by N.Qizilbash et al. Oxford, Blackwell Publishing. 2002;546-8.
29. Frisch SM, Sreaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell. Biol*. 2001;13:555-62.
30. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier / neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev*. 2005;57:173-85.
31. Hock C. Biochemical aspects of dementia. *Dial. Clin. Neurosci*. 2003;5:27-34.
32. Banks PJ, Warburton EC, Brown MW, Bashir ZI. Mechanisms of synaptic plasticity and recognition memory in the perirhinal cortex. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2014;122:193-209.
33. Enciu AM, Nicolescu MI, Manole CG, Mureşanu DF, Popescu LM, Popescu BO. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurol*. 2011;11(1):75-81.
34. Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, Tidball P, Fang G, Irvine MW, Costa BM, Monaghan DT, Bortolotto ZA, Molnár E, Lodge D, Jane DE. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. 2013;64:13-26.
35. Zhang J, Li Y, Xu J, Yang Z. The role of N-methyl-D-aspartate receptor in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci*. 2014;339(1-2):123-9.
36. Muresanu DF, Buzoianu A., Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell. Mol. Med*. 2012;16(12):2861-71.
37. Winblad B. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005;11:169-82.

Стаття надійшла до редакції
25.09.2018

