

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЭФФЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВА: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Дутов Алексей Александрович

*д-р мед. наук, проф. кафедры химии Забайкальского Государственного Университета (г. Чита),
преподаватель Института Лабораторной Медицины (г. Москва)
672039, РФ, г. Чита, улица Александро-Заводская, д. 30.
E-mail: dutovaa@yandex.ru*

INEFFECTIVE DRUGS: THE VIEW OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST

Alexei Dutov

*MD, prof. Department of Chemistry of Transbaikalian State University (Chita),
Lecturer of the Institute of Laboratory Medicine (Moscow)
672039, Russia, Chita, Aleksandro-Zavodskaya Street, 30.*

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматриваются проблемы неэффективности/эффективности лекарств с привлечением литературных и собственных наблюдений. Большое внимание уделено проблеме плацебо-эффекта. Приводятся сведения о вкладе плацебо-эффекта в конечный фармакотерапевтический эффект антиангинальных, антидепрессивных, противосудорожных препаратов, а также валокордина и корвалола. В качестве примеров выбраны фенибут, кавинтон, иммуномодуляторы и ноотропы. Рассмотрена поучительная история создания ноотропного и транквилизирующего препарата фенибут, в основе которого лежит простая и замечательная идея структурного сходства с ГАМК. Кавинтон является не только средством для улучшения мозгового кровотока и метаболизма, но еще и обладает собственными противосудорожными свойствами, а также способностью усиливать действие традиционных противосудорожных препаратов. При использовании иммуномодуляторов необходимо тщательно взвешивать показания к клиническому применению, поскольку "раскачка" иммунной системы не исключает в дальнейшем развития онкологической патологии. Рассматриваются проблемы и побочные реакции, возникающие при использовании пептидных препаратов и аминокислот. В частности, проблемы связанные с оценкой фармакокинетических параметров и проницаемостью через ГЭБ. Подчеркивается сложность проблемы и необходимость тщательного анализа всех доступных сведений о лекарственном препарате, прежде чем прикрепить к нему ярлык "неэффективности".

ABSTRACT

The review considers the problems of inefficiency / effectiveness of drugs with the involvement of literary and personal observations. Much attention is paid to the placebo effect. Data on the contribution of the placebo effect to the final pharmacotherapeutic effect of antianginal, antidepressant, anticonvulsants, as well as valocordin and corvalol are presented. Examples are Phenibutum, Cavinton, immunomodulators and nootropics drugs. An instructive story of the creation of a nootropic and tranquilizing drug, Phenibut, is based on a simple and remarkable idea of structural similarity with GABA. Cavinton is not only a means to improve cerebral blood flow and metabolism, but also has its own anticonvulsant properties, as well as the ability to enhance the action of traditional antiepileptic drugs. When using immunomodulators, it is necessary to carefully weigh the indications for clinical use, since the "buildup" of the immune system does not exclude the development of oncological pathology in the future. The problems and side reactions that occur when using peptide drugs and amino acids are considered. In particular, the problems associated with the assessment of pharmacokinetic parameters and permeability through the BBB. It emphasizes the complexity of the problem and the need for a thorough analysis of all available information about the medicinal product, before attaching a label of "inefficiency" to it.

Ключевые слова: неэффективные лекарства, плацебо, фенибут, кавинтон, иммуномодуляторы, ноотропы.

Keywords: ineffective drugs, placebo, phenibutum, cavinton, immunomodulators, nootropics.

Ко мне неоднократно обращались врачи с просьбой дать разъяснения по поводу "неэффективных" лекарств. Просмотрел информацию в Интернете.

Впечатление удручающее. Список неэффективных лекарств составлен кем попало и с весьма примитив-

ным анализом. Этот список "кочует" из одной публикации в другую практически без изменений, но с тенденцией к нарастанию. Ссылки идут на PubMed и Cochrane Reviews, якобы как на самые надежные источники с позиций доказательной медицины. В свое время я пытался оценить некоторые противоэпилептические препараты, опираясь на Cochrane Reviews. И ничего не понял. У меня при лечении нескольких сотен больных с использованием терапевтического мониторинга получались совсем неплохие результаты [3,4], а Cochrane Reviews доказывали с помощью мета анализа, что пользы от терапевтического мониторинга нет никакой [23]. Вот и получается, что не всегда можно доверять Cochrane Reviews.

Известный и авторитетный доктор Мясников на своем сайте приводит список лекарств с недоказанной эффективностью (111 наименований). Просто приводит и все. В общем, просмотр нескольких десятков сайтов ничего не прояснил. Доказательной базы с точки зрения профессионала никакой. Зато неэффективных лекарств – море разлитое.

Теперь о *неэффективных лекарствах* – пользы от них вроде нет. Но есть плацебо эффект, значит, польза есть? Сомневающимся и желающим поглубже ознакомиться с проблемой, могу порекомендовать монографию проф. Лапина Изяслава Петровича [8], одного из авторитетнейших психофармакологов СССР, России и не только¹.

Прочитав некоторые фрагменты из книги: "меня, врача, нередко спрашивают про магов, колдунов и их коллег: «Они действительно помогают?» Ожидают обычно отрицательного ответа. Удивляются ответу: «Помогают». Иногда добавляю: «И глоток воды помогает. И одно доброе слово помогает». Медикам отвечаю, добавляя: «И плацебо помогает. Еще как!».

Что такое "плацебо"? Происхождение слова относят к латинскому переводу Библии [22], где оно обозначало предмет или явление, которое нравится, приносит удовольствие (от латинского *placere* — нравиться, быть довольным). В профессиональном жаргоне, действительно, "плацебо" и "пустышка" используются как синонимы. Все, что мы знаем о кажущихся чудесами мощных плацебо-эффектах, восстает против называния плацебо пустышкой. Одним из наиболее признанных определений "плацебо" является следующее [22]: "Плацебо — любой компонент лечения, который намеренно используется ввиду его неспецифического, психологического или

психофизиологического действия или который используют ради его ожидаемого, но неизвестного больному и врачу, направленного неспецифического влияния на больного, симптом или болезнь". Несколько примеров из книги [8].

Урежение и облегчение приступов стенокардии — один из "классических" примеров положительного плацебо-эффекта. Величина плацебо-эффекта колебалась в значительных пределах, составляя в среднем 35-40%. В ряде случаев плацебо-эффект превосходил у тех же больных действие известных антиангинальных лекарств².

Антидепрессивный плацебо-эффект колеблется от 30 до 40% случаев; у больных с более короткими и менее глубокими эпизодами он может достигать 50% и быть практически неотличимым от наиболее эффективных антидепрессантов [14]. В целом, улучшение наступает на фоне плацебо у примерно одной трети депрессивных больных, в процессе приема антидепрессантов у примерно двух третей³.

Цитата из книги [8]: "ко мне неоднократно обращались пожилые люди, иногда в очень преклонном возрасте, бывшие сограждане, уже много лет живущие в США, Израиле, Германии, с просьбой прислать... валокордин и корвалол⁴, которые раньше «отлично помогали». Не принималось во внимание, что «раньше» — это двадцать и больше лет тому назад, когда они были намного моложе и здоровее, и им помогали многие лекарства, даже сравнительно «легкие». Старания родных и местных медиков убедить, что сейчас можно применить современные лекарства, которые значительно эффективнее валокордина и корвалола, оказывались тщетными, тем более, что новейшие современные препараты действительно не помогали просившим эти два «проверенных и верных» лекарства. Не имели успеха и попытки заменить валокордин комбинациями его действующих начал — фенobarбитала и этилбромизовалерианата — с добавлением мятного и хмелевого масел. Нужны были «старые» валокордин или корвалол. Когда же им доставляли «их» лекарства, они их принимали с большим удовольствием и надеждой на быстрый успех. Оба лекарства продолжали помогать, как было много-много лет тому назад".

Уже к 1991 году накопилось 14 сообщений об оценке плацебо-эффекта у 204 больных эпилепсией в процессе двойного слепого контроля эффективности противосудорожных препаратов [15]. Обнаружено, что плацебо-эффект составляет половину эффекта *противосудорожных препаратов*. У больных с

¹ Из личного общения с Изяславом Петровичем могу утверждать, что это человек исключительной честности, порядочности и доброты. К сожалению, в 2012 году Изяслав Петрович ушел из жизни.

² Безвредный и безопасный валидол попал в разряд неэффективных лекарств. Однако, он способен достаточно эффективно купировать приступы стенокардии. Механизм действия: содержащийся в Валидоле ментол при сублингвальном приеме раздражает холодовые рецепторы, вызывающие рефлекторное расширение коронарных сосудов. Кроме того, валидол не вызывает такого побочного эффекта как головная боль, характерного для нитратов и потому пациенты нередко предпочитают валидол нитроглицерину.

³ На протяжении всех 30 лет с момента введения в практику первого классического антидепрессанта имипрамина, остается загадкой, почему первые признаки ослабления депрессии появляются не раньше 10-14-го дня от начала лечения. Механизм явления до сих пор неизвестен.

⁴ Их тоже включили в список неэффективных лекарств

большими припадками и кратковременной потерей сознания не обнаружили различий в эффективности препаратов и плацебо⁵.

Для анализа из обширного списка "неэффективных" препаратов, мной выбраны фенибут, кавинтон, иммуномодуляторы и ноотропы.

Фенибут

Это отечественный препарат ноотропного и транквилизирующего действия, в создании которого проф. Лапин принимал участие в начале 60-х годов. Фенибут структурно очень похож на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Далее цитирую из книги [8]: "идея о подражании ГАМК, медиатору торможения, оставалась исключительно притягательной, тем более, что лавинообразно нарастал поток информации о роли ГАМК в функциях ЦНС. ГАМК не проникает в мозг⁶. Надо исправить этот дефект. И мы поняли, что необходимо повысить проникновение ГАМК в мозг. Надо повысить ее растворимость в липидах (основной среде мозговой ткани). Был известен прием, как это сделать, и мы им воспользовались. Липидорастворимость повышается введением в молекулу фенильного кольца. Мы обратились к химикам-синтетикам с кафедры органической химии, руководимой профессором В. В. Перекалиным, Педагогического института им. А. И. Герцена с просьбой предоставить нам какое-нибудь фенильное производное ГАМК, лучше, как мы ожидали, бета-фенильное производное, то есть иметь фенильное кольцо в бета-положении ГАМК. Так был получен фенибут (сначала назывался «фенигама») — препарат принципиально нового типа действия.



Рисунок 1. Структура ГАМК и фенибута. logP – индикатор гидрофильности/липофильности. Чем он меньше или имеет отрицательные значения, тем более препарат гидрофилен и, соответственно, менее липофилен. Видно, что фенибут более липофилен в сравнении с ГАМК

Препарат был впервые исследован фармакологически в лаборатории психофармакологии, клинически — в отделениях Института им. В. М. Бехтерева. Здесь он получил путевку в жизнь. Фенибут проникает в мозг, и это проявляется его разнообразными центральными фармакологическими эффектами. Самым неожиданным в истории фенибута оказалось то, что он не оказывал противосудорожного действия на животных, несмотря на достижение основной цели — проникновения в мозг. Но транквилизирующее и ноотропное действие у него обнаружили. Простые, на первый взгляд, вопросы (подражание действию ГАМК, проникновение в мозг) превратились, как обычно бывает по мере расширения и углубления исследований, в сложные проблемы: спектр психофармакологической активности, соотношение мозговых структур, вовлеченных в механизм действия, экстраполяция экспериментальных данных на клинический уровень и многие другие. Самый длинный путь проделал фенибут в космос, где стал одним из основных средств аптечки космонавтов благодаря своему стабилизирующему эмоциональное состояние и ноотропному действию".

Сомневающимся рекомендую почитать отзывы практикующих врачей, их в Интернете достаточно и почти все дают ему позитивную оценку. От себя добавлю, что препарат малотоксичен, возможно, из-за структурного сходства с ГАМК – естественного тормозного медиатора в мозгу человека и потому вреда организму практически не наносит.

Кавинтон

Он тоже попал в разряд неэффективных лекарств. Поскольку я посвятил этому препарату несколько лет и, как мне кажется не зря, позволю дать некоторые пояснения. В экспериментах препарат оказывал противосудорожное действие, причем, мы использовали стандартные модели общепризнанные в мировой научной практике. Препарат эффективно защищал крыс от электрошоковых судорог, а в комбинации с традиционными антиконвульсантами кавинтон заметно усиливал их противосудорожное действие. Наиболее эффективными оказались его комбинации с фенobarбиталом и карбамазепином [7]. Основой противосудорожного эффекта кавинтона является его вмешательство в нейромедиаторный обмен. Острое (т.е. однократное) введение кавинтона вызывало достоверное повышение уровня норадреналина, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и ГАМК в мозгу крыс, тогда как концентрация дофамина не изменялась. При хроническом (т.е. многократном) введении эти тенденции сохранялись, за исключением серотонина, уровень которого снижался до исходных значений, уровень же его основного метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты – оставался повышенным.

⁵ Новые противоэпилептические препараты, внедренные в период с 1993 по 2000 год, не имеют никаких преимуществ перед традиционными (дифенин, карбамазепин, вальпроат) и в основном применяются как дополнение (add-on) к базовой терапии традиционными препаратами. Частота судорог под их влиянием уменьшается на 30-50%. О полном прекращении приступов речи не идет. Также как о частоте встречаемости фармакорезистентных форм заболевания, которая составляла 20-25% и с внедрением новых препаратов ничего не изменилось [19,21].

⁶ Как и большинство аминокислот, включая простейшую аминокислоту, т.е. глицин

В клинических испытаниях кавинтон (0.5-1 мг/кг) в качестве средства add-on-терапии к базовым противоэpileптическим препаратам, улучшал состояние у 38% пациентов. Надо отметить, что "противосудорожные" дозы заметно выше суточных, рекомендованных для лечения сосудистых церебральных заболеваний – 15-20 мг/сутки (для человека весом 70 кг, это 0.2-0.3 мг/кг). В тот период, а это было 25-30 лет назад, мы не имели возможности оценить фармакокинетику кавинтона, но в экспериментах мы выяснили, что помимо собственного защитного действия от судорог, кавинтон способен увеличивать концентрацию фенобарбитала в мозговой ткани примерно на 20% (экспериментальные данные) [6].

Несомненным достоинством кавинтона является его высокий терапевтический индекс и соответственно редкое развитие побочных эффектов, которые мы зарегистрировали у 2.8% больных. Один из наших пациентов, желая поскорее вылечиться от эпилепсии, принял за день 50 таблеток (250 мг) и на следующий день еще столько же. После чего пришел к нам попросить еще таблеток. Нашему изумлению не было предела, поскольку никаких побочных реакций у него не было. Этот факт обнадежил нас перед испытаниями кавинтона на новорожденных, перенесших внутречерепную мозговую травму. Потому разовая доза при в/в введении составила 1 мг/кг, а суточная 8-10 мг/кг. Оценивали как ближайшие, так отдаленные последствия включения кавинтона в схемы традиционной терапии. Особенно показательны результаты обследования детей через 1 год, когда был отмечен отчетливый превентивный эффект кавинтона в отношении судорожного синдрома. Если в контрольной группе он имелся у 4 (44%) детей, а судорожная готовность у 3 (33%), то в основной группе судорожного синдрома не было ни в одном случае, а судорожная готовность отмечена только у 1 (5%) ребенка [5]. Эти данные вошли в несколько изданий известного справочника Машковского "Лекарственные средства".

Что касается публикаций по кавинтону в PubMed, то их насчитывается 722 (наши там тоже есть) и отнюдь не все они малозначащие, как уверяют некоторые писатели из Интернета. Недавно выпустили кавинтон форте в таблетках по 10 мг. На мой взгляд, и этого мало, можно было бы по 20 или 25 мг и в такой же дозировке инъекционные формы.

Это я написал то, в чем более или менее разбираюсь, т.е. в нейрофармакологии и в чем принимал личное участие. Дальше выскажу субъективное мнение о некоторых других лекарственных препаратах.

Иммуномодуляторы

Гуморальный иммунитет реализуется с помощью В-лимфоцитов. Клеточный иммунитет реализуется с помощью фагоцитов и Т-лимфоцитов. Гуморальный ответствен за уничтожение бактерий. Клеточный иммунитет оказывает *противовирусное, противогрибковое, противоопухолевое действие*, надежно защищает организм от проникновения пара-

зитов. Именно клеточный иммунитет принимает активное участие в отторжении разных чужеродных тканей, также в разных видах аллергических реакций.

Если иммунитет активировать (вакцинами, инфекционной болезнью), то за фазой стимуляции следует гораздо более продолжительная фаза угнетения. Опасность в том, что такая периодическая "раскачка" иммунной системы имеет непредсказуемые последствия, особенно по риску развития онкологии и, особенно, в отдаленном периоде. Через много лет, когда о вмешательстве в иммунитет (фармакологические препараты, вакцинация) все давно забыли, не исключается развитие злокачественных опухолей (я неспроста выделил *противоопухолевое действие* жирным курсивом). Изучение отдаленных последствий фармакологического вмешательства в иммунную систему практически никто не исследовал и справедливости ради надо сказать, что это является необычайно трудной задачей. В соответствии со здравым смыслом, "раскачка" иммунной системы в первую очередь может осложниться *заболеваниями крови*, например, лейкозами, поскольку кровь это самая активная и постоянно обновляемая ткань и потому самая уязвимая. Потому я с большой осторожностью отношусь к фармакологической интервенции в иммунную систему.

К настоящему времени создано достаточно много препаратов (иммуносупрессоры) и вакцин для лечения онкологических больных, но однозначных и убедительных результатов пока немного. Хотя направление, несомненно, перспективное.

Пожалуй, нигде в мире нет такого разнообразия препаратов, вмешивающихся в иммунную систему – активаторы, модуляторы, супрессоры – несколько десятков наименований. Зачем такое разнообразие – непонятно. Если уж есть желание подкорректировать иммунитет, то вполне достаточно было бы 2-3 наименований, но действительно эффективных. К тому же оценить состояние иммунной системы по лабораторным показателям задача непростая (трактовка результатов сложна и неоднозначна, особенно когда оценивается много показателей). По клиническим признакам тоже не всегда удачно получается, поскольку сильно влияет субъективный фактор.

Уверяют, что *тималин*⁷ и *эпиталамин*⁸ улучшают показатели сердечнососудистой, эндокринной иммунной и нервной систем, гемостаза и метаболизма [11]. В экспериментах эти и другие пептиды увеличивали продолжительность жизни мышей на 30-40%, а у людей комбинация тималина и эпиталамина снижала уровень смертности в 4,1 раза по сравнению с контролем [11]. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что тималин и эпиталамин являются высокоэффективными герпротекторами и, несомненно, должны использоваться в медицинской и социальной практике в качестве средств сохранения здоровья и профилактики возрастной патологии у лиц старше 60 лет для увеличения активного периода жизни. Результаты, конечно,

⁷ Препарат вилочковой железы

⁸ Эпиталамин — препарат полипептидной природы, выделенный из эпиталамо-эпифизарной области мозга животных

интересные, но неплохо бы подтвердить эти результаты многоцентровыми независимыми исследованиями. И уточнить вклад плацебо-эффекта.

Указанные препараты лишены побочных эффектов, как уверяют заинтересованные исследователи, но любой фармаколог знает, что не существует лекарств, полностью лишенных побочных эффектов. Мы наблюдали развитие судорожных синдромов у 8 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, получавших *кортексин*⁹ и *эпиталамин*. Причем, именно в связи с приемом этих препаратов, поскольку судороги развивались через 1-2 дня после начала терапии. Хотя заинтересованные авторы уверяют, что он обладает противосудорожным действием [12]. И в PubMed обнаружилось 3 публикации (cortexin and seizures) из России об эффективности кортексина при эпилепсии (одна экспериментальная и две клинические). Информации о проникновении кортексина и эпиталамина через ГЭБ найти не удалось.

Еще страшнее ситуация с прививками АКДС. В период с 1988 по 1998 мы наблюдали 15 детей в возрасте до 1 года в Областной Детской Клинической Больнице г. Читы. У них развились судороги, у некоторых неоднократные, в тот же или на следующий день после вакцинации. Впоследствии у 4 из 15 детей развилась настоящая эпилепсия, требующая постоянного лечения. В литературе также описаны случаи возникновения инфантильного спазма после противокоревой прививки вакциной, содержащей целые микробные клетки [20].

У меня накопилось много вопросов по пептидным препаратам: а как определяли эффективную дозу? Какие у них фармакокинетические параметры? Например, даже в учебнике биохимии под редакцией Северина приводятся данные о $t_{1/2}$ некоторых пептидов (АКТГ, инсулин и пр.). Так вот, период полувыведения в пределах 3 – 25 мин. А дальше что? Организм свободен от пептидов или куда они деваются вообще? Проходят ли через ГЭБ, кто-нибудь это исследовал и есть ли принципиальная возможность такого анализа? Как устанавливались интервалы между введениями при курсовом применении, если они должны быть сопоставимы с величиной $t_{1/2}$. Тогда получается, что их надо чуть ли непрерывно лить в организм? Потому есть определенные сомнения в ноотропных свойствах кортексина и не только. Буду благодарен, если кто-нибудь доброжелательно прояснит ситуацию.

Ноотропы

Ноотропил (пирацетам) структурно сходен с ГАМК, проходит через ГЭБ.

Хотя как проходит? Он еще более полярнее, чем ГАМК ($\log P: -1.73$)! Однако с учетом приличных дозировок – 1200-4800 мг в сутки – не исключено попадание части препарата в мозг. Другой препарат – дипептид *ноопенит* (N-phenylacetyl-L-prolyglycine ethyl ester, $\log P: 0.54$) принимают в дозах 10-30 мг, а $t_{1/2}$ его 30-60 мин. Т.е. его эффективная доза примерно в 1000 раз меньше в сравнении с пирацетамом [9].

Глицин или аминокислотная кислота ($\log P: -1.39$) через ГЭБ не проходит. Возможно, частичное проникновение при использовании больших доз сублингвально, например, при лечении ишемического инсульта [16]. Лечение глицином 1-2 г/день сопровождалось тенденцией к снижению смертности в течение 30 дней, т.е. благоприятный клинический эффект минимален. Возможно, из-за недостаточной дозы. При лечении шизофрении глицин применяли в дозах 0.4-0.8 г/кг/сутки или примерно 30-60 г/сутки. Только в этом случае уменьшалась негативная симптоматика. Критический уровень глицина в плазме необходимый для достижения терапевтического эффекта составил 600-1000 μM , что значительно выше нормальной концентрации в 200 μM [18]. Улучшить биодоступность глицина в мозг, можно путем создания его менее полярных производных. Например, N,N-дибензилглицин ($\log P: 2.97$), хорошо проходит через ГЭБ, оказывает противосудорожное действие и проявляет защитный эффект при токсическом стрессе [1]. Здесь использован тот же подход, что и при создании фенибута – получение более липофильных (менее полярных) веществ. Утверждение, что глицин эффективен в качестве вспомогательного лекарственного средства при наличии эпилептических приступов у больного, не имеет серьезных доказательств.

Пиритинол (энцефабол). По структуре пиритинол отличается от ноотропных препаратов ГАМКергической природы. Он может рассматриваться как удвоенная молекула пиридоксина, содержащая дисульфидный «мостик» (-S-S-). Но в отличие от витамина В6 (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) обладающего противосудорожным действием, например, при пиридоксин-зависимой эпилепсии [13], среди противопоказаний к использованию пиритинола значатся склонность к судорогам и эпилепсия.

Церебролизин – интересно само название, которое дословно можно перевести как "растворяющий мозг". Его получают ферментативным гидролизом белка мозга животных. Он состоит из аминокислот (85%) и низкомолекулярных пептидов (15%). Препарат регулирует энергообмен, синтез белка в мозге и потребление кислорода, защищает нейроны от ишемических и нейротоксических повреждений [2]. Основное показание к применению – энцефалопатии различного генеза [10]. В общем, сильно похож на тималин, кортексин, эпиталамин и другие пептиды. Основной компонент церебролизина – аминокислоты, среди которых одно из доминирующих мест занимают возбуждающие – глутамат и аспартат, судорожное действие которых в доказательствах не нуждается. Наши собственные наблюдения за 13 детьми с grand mal, свидетельствуют о том, что дополнительное назначение им церебролизина, даже в условиях оптимально подобранной фармакотерапии противосудорожными препаратами, привело к учащению припадков у 11 из них. Известно, что защитная функция ГЭБ менее развита к моменту рождения и в раннем возрасте. Возможно, это и было причиной возник-

⁹ *Кортексин* — препарат полипептидной природы, выделенный из коры головного мозга животных

ших осложнений, даже с учетом плохой проницаемости возбуждающих нейромедиаторов: в мозгу концентрация всех аминокислот составляет 5-10% от их уровня в плазме, за исключением глутамата – его концентрация в мозгу составляет около 80% от его уровня в плазме [17].

Мне вообще непонятно, зачем такое разнообразие ноотропов, тем более, что нет никаких доказательств что они улучшают память или повышают IQ. Вот что пишет по этому поводу ИП Лапин (цитата из книги [8]): "в самом деле, какие этапы исследования проходит психотропный препарат? Сначала на лабораторных животных. Здоровых (!) животных. Потом, после требуемых законом оценок безопасности препарата на животных, он получает разрешение Фармкомитета (в США — Food and Drug Administration — FDA) на клиническое испытание. На больных (!) людях. Такой скачок — от здоровых животных к больным людям. Выпадают, по крайней мере, два звена: больные животные и здоровые люди. Трудно на здоровых лабораторных животных предсказать действие нового препарата на больного человека. Так что преclinical психофармакология априорно имеет принципиальные ограничения. Больные животные? Модели болезней? Если многие заболевания удастся со значительными ограничениями моделировать на животных (авитаминозы, инфекционные, воспалительные, наследственные, эндокринные, онкологические, травмы и др.), то психические заболевания, "душевные болезни", то есть болезни души, как они долгое время назывались, удовлетворительно смоделировать на лабораторных животных вряд ли возможно".

Таким образом, экспериментальных моделей, с помощью которых можно тестировать потенциальные ноотропы, не существует. Да и зачем, если при-

рода уже давно создала самые эффективные ноотропы внутри нас – **тиреоидные гормоны**. Больше века назад старые профессора с успехом использовали экстракты щитовидной железы животных и сохраняли активность и память до самых преклонных лет.

Приклеить ярлык "неэффективный препарат" особого труда не составляет, особенно когда фармакологические эффекты размытые и нечеткие. И точно также его можно причислить к "эффективным" и доказать с помощью хитрых биохимических манипуляций в эксперименте (на здоровых животных) и в клинике (на больных людях). Проще когда эффекты однозначны. Например, противосудорожные препараты (есть судороги – нет судорог), антиаритмические (есть аритмия – нет аритмии), бронхолитики (есть бронхоспазм – нет бронхоспазма) и т.п.

О БАДах даже говорить не хочется, поскольку они лекарствами не являются, хотя ими завалены все аптеки. И число их нарастает.

Кстати, нарастает количество не только БАДов. Зачем, нам например, несколько десятков β -адреноблокаторов, которые отличаются друг от друга в основном по цене и минимально по клинической эффективности. Или новые малоэффективные противосудорожные препараты, которые в отличие от традиционных, неэффективны в качестве средств монотерапии. Или антидепрессанты, довольно токсичные препараты с массой побочных эффектов и малоопытным механизмом действия. Примеры можно продолжать до бесконечности, а между тем, вполне достаточно иметь 4-6 препаратов из перечисленных групп и всем будет хорошо (кроме фармацевтов). Ну а какие препараты назначать, а от каких воздержаться, думающий доктор решит сам. И грамотный пациент тоже.

Список литературы:

1. Введенский В.Ю., Нефедова Т.В., Дерягина Э.Н., Малышев В.В., Ощепкова О.М., Корытов Л.И., Носкова Л.К., Пивоваров Ю.И. N,N-дибензилглицин и его производные, обладающие способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Патент РФ, номер 2086238, 1997 г.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Никонов А.А., Лиманова О.А. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот// Трудный пациент. – 2010. – № 4. – С. 25-31.
3. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Биктимеров Р.Р., Федотова А.А., Темникова И.В., Левашина Е.Ю. Лечение фармакорезистентной эпилепсии комбинацией фенобарбитала и дифенина// Неврологический вестник. – 2004. – № 3-4. – С. 40-42.
4. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Биктимеров Р.Р., Федотова А.А., Темникова И.В., Левашина Е.Ю. Монотерапия эпилепсии фенобарбиталом и дифенином: сравнительный анализ// Неврологический вестник. – 2004. – № 1-2. – С. 40-42.
5. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Волкова В.А., Суханова О.Н., Лаврищева Т.Г., Петров А.П. Кавинтон в профилактике судорожного синдрома у детей, перенесших родовую травму// Ж. невропатол. и психиатрии. – 1991. – № 8. – С. 21-22.
6. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Волкова В.А., Темникова И.В., Федотова А.А. Кавинтон в терапии и профилактике эпилепсии// Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 11. – С. 59-61.
7. Дутов А.А., Карпов В.Н., Толпышев Б.А., Гладун В.Н. Фармакологический анализ противосудорожного действия кавинтона// Фармакол. и токсикол. – 1987. – № 1. С. – 17-20.
8. Лапин И.П. Плацебо и терапия. Серия «Мир медицины». – СПб.: Издательство «Лань», 2000. – 224 с.

9. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт// Экспериментальная и Клиническая Фармакология. – 2002. – №5. – С. 66-72.
10. Петрухин А.С., Пылаева О.А. Перспективы применения препарата церебролизин в неврологии и его место в клинической практике детского невролога// Русский журнал детской неврологии. – 2012. – № 3. – С. 27-40.
11. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Геропротекторная эффективность тималина и эпителиамина// Успехи геронтол. – 2002. – № 10. – С. 74-84.
12. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – Новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований// Успехи геронтол. – 2013. – № 1. – С. 20-37.
13. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responses seizures// Developmental Medicine & Child Neurology. – 2001. Vol. 43. – P. 416–420.
14. Brown W. Predictors of placebo response in depression// Psychopharmacol. Bull. – 1988. Vol. 24. – P. 14-17.
15. Drory V.E., Korczyn A.D. Apparent placebo effect in epilepsy// New Trends Clin Psychopharmacol. – 1991. Vol. 5. – P. 49-56.
16. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A., Raevskiy K.S., Alekseev A.A., Bashkatova V.G., Kovalenko A.V., Kudrin V.S., Yakovleva E.V. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke// Cerebrovasc Dis. – 2000. Vol. 10. – P. 49-60.
17. Hawkins R.A., O’Kane R.L., Simpson I.A. and Vina J.R. Structure of the Blood–Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids// J. Nutr. – 2006. – Vol. 136. – P. 218–226.
18. Javitt Daniel C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions// International Review of Neurobiology. – 2007. Vol. 78. – p. 69-108.
19. LaRoche S.M. and Helmers S.L. The New Antiepileptic Drugs. Scientific Review// JAMA. – 2004. Vol. 291. – P. 605-614.
20. Miller C.L. Convulsions after measles vaccination (letter)// Lancet. – 1983. Vol. 8343. – P. 215.
21. Mula M. Investigational new drugs for focal epilepsy// Expert Opin Investig Drugs. – 2016. Vol. 25. – P. 1-5.
22. Shapiro A. The placebo effect. Principles of Psychopharmacology. N. Y.: Academic Press. – 1978.
23. Tomson T., Dahl M.L. and Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy// Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 24(1).