

УДК 615.21.03

## НООТРОПНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ЧЕРЕЗ ФОКУС ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А. В. Гайдабрус, М. Т. Потапенко, М. С. Романенко

**Гайдабрус  
Андрій Володимирович**

\*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; майдан Свободи, 6,  
61022, м. Харків, Україна  
gaydabrusandriy@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-6911-3252

**Потапенко  
Мар'ям Тахїрівна\***

kokpenny54@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-4926-562X

**Романенко  
Максим Сергійович\***

romanemax@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-9236-5768

**Актуальність.** У сучасному світі першою причиною смертності є патології серцево-судинної системи. На захворювання судин впливає безліч факторів: недосипання, фізична інертність, погано збалансований раціон, ожиріння, захворювання серця. Швидкий темп життя змушує людину знаходитися в перманентом стресі, щоб нічого не упустити і встигнути за всіма поставленими цілями. Саме через це з'являється попит на допоміжні препарати та речовини, які змогли би поліпшити пік когнітивних можливостей людини, підтримувати психологічну стійкість. На сьогоднішній день фармацевтичний ринок пропонує препарати, які зі слів фармацевтичних маркетологів мають вирішити проблеми, що були висловлені вище. Ці речовини виділені в групу ноотропних препаратів (рацетами).

**Мета роботи.** Огляд досліджень високої якості про ефективність ноотропних препаратів.

**Матеріали та методи.** Огляд літератури був проведений за допомогою таких наукометричних платформ як: PubMed, Cochrane Library, Scopus, BMJ Evidence-Based Medicine, Ingesta, Web of Science, UpToDate. В огляд увійшли дослідження, які включають рандомізовані дослідження, плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження, мета-аналізи і системні огляди. Дані відповідають критеріям А і В доказової медицини. При відсутності досліджень високої якості, відбиралися дослідження з меншим рівнем доказовості. Пошук похідний за темами: поліпшення когнітивних функцій, поліпшення працездатності, поліпшення сну, підвищення настрою, лікування психічних і психіатричних патологій (хвороба Альцгеймера, деменції різної етіології, депресія), застосування в педіатрії.

**Результати.** Огляд літератури включив більше 40 досліджень високої якості, проте переконливих даних про ефективність будь-якого препарату не було знайдено.

**Висновки.** Даних про незаперечну ефективність стосовно когнітивних функцій будь-якого перерахованого ноотропного препарату не було знайдено ні в одному дослідженні. При хворобі Альцгеймера деякі (Церебралізін, Ніцерголін) препарати показують спірні результати ефективності та безпеки. Вони вимагають продовження клінічних досліджень, а також допущення FDA до застосування в приватному порядку.

**Ключові слова:** ноотропні препарати, доказова медицина, когнітивні функції, деменція, рандомізоване дослідження.

**Актуальність.** У сучасному світі першою причиною смертності є патології серцево-судинної системи. На захворювання судин впливає безліч факторів: недосипання, фізична інертність, погано збалансований раціон, ожиріння, захворювання серця. Швидкий темп життя змушує людину знаходитися в перманентом стресі, щоб нічого не упустити і встигнути за всіма поставленими цілями. Саме через це з'являється попит на допоміжні препарати та речовини, які змогли би поліпшити пік когнітивних можливостей людини, підтримувати психологічну стійкість. На сьогоднішній день фармацевтичний ринок пропонує препарати, які зі слів фармацевтичних маркетологів мають вирішити проблеми, що були висловлені вище. Ці речовини виділені в групу ноотропних препаратів (рацетамів) — це засоби, які активізують і стимулюють когнітивні процеси, поліпшують здатність до навчання, поліпшують процеси запам'ятовування, підвищують стійкість головного мозку до стресів і впливу різних травм, гіпоксії та інтоксикації. З кінця ХХ сторіччя в медичну науку впроваджуються математичні критерії, які дають цій науці нові можливості оцінки та дизайну наукових досліджень, які дозволяють більш об'єктивно оцінювати ефективність і безпеку клінічних маніпуляцій, доцільність використання фармацевтичних препаратів та методів лікування. Оцінка досліджень високої якості з глибиною пошуку в 20 років дозволить з'ясувати, чи дійсно володіють ефективністю препарати з так званим ноотропним ефектом.

**Мета роботи.** Узагальнити дані літератури з приводу досліджень про ефективність ноотропних препаратів.

**Методи і завдання.** Огляд літератури буде проведений за допомогою таких наукометричних платформ як: PubMed, Cochrane Library, Scopus, BMJ Evidence-Based Medicine, Ingesta, Web of Science, UpToDate. В огляд увійшли дослідження, які включають рандомізовані дослідження, плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження, мета-аналізи і системні огляди. Дані відповідають критеріям А і В доказової медицини [1]. При відсутності досліджень високої якості, відбиралися дослідження з меншим рівнем доказовості. Пошук був проведений за темами: поліпшення когнітивних функцій, поліпшення працездатності, поліпшення сну, підвищення настрою, лікування психічних і психіатричних патологій (хвороба Альцгеймера, деменції різної етіології, депресія), застосування в педіатрії.

В даному огляді увагу буде зосереджено на таких представниках групи ноотропних препаратів: похідні піролідину (Пірацетам, Прамірацетам); похідні діафенілпіролідона (Фенотропіл); похідні ГАМК (Пікамілон, Фенібут, Пантогам (гопантенова кислота), Піритинол);

похідні алкалоїдів (Вінпоцетин); похідні ерголоїда (Ніцерголін); препарати тканин або крові ВРХ/свині: (Актовегін, Церебролізін).

### **Матеріали.**

*Пірацетам* (Piracetam) є історично першим в світі синтезованим препаратом з групи рацетамів, який застосовують для терапії нейродегенеративних захворювань у межах СНД і в деяких інших окремих країнах (Італія, Китай). Механізм дії не був до кінця вивчений, але передбачається збільшення АТФ в нейронах, прискорення метаболізму в клітинах головного мозку. Великий метааналіз, який був проведений на основі групи пацієнтів в кількості 1002 людини не показав належної ефективності пірацетаму в лікуванні ішемічного інсульту [2]. Ще один метааналіз, що включає 11900 людей з 24 досліджень, замовлений фармацевтичною компанією UCB Pharma, також не показав позитивного ефекту пірацетаму, або ефекту вище плацебо [3]. Дослідження в області гінекології, проведене в 2012 році, в якому вивчалася ефективність пірацетаму в ролі зменшення гіпоксії плода, а також дослідження 2001 року, в ході якого аналізували вплив пірацетаму та інших препаратів на поліпшення терапії афазії після інсульту не показало ефективності і, як запевняють автори, немає достовірності безпечного застосування пірацетаму [4; 5]. Огляд 2010 року стверджує, що більшість випробувань не мають переконливих результатів і вимагають краще контрольованих досліджень, а їх механізми дії також були недостатньо вивчені [6]. Дослідження 2014 року з когортою в 184 людини виявило, що пірацетам, можливо, був ефективний в поліпшенні короткострокової когнітивної діяльності пацієнтів, які перенесли операцію коронарного шунтування, проте великої статистично помітної різниці між плацебо групою і експериментальною групою не було виявлено [7]. Є дані про клінічно можливе виправдане лікування пірацетамом у великих дозах при терапії коркової міоклонії [33].

*Прамірацетам* (Pramiracetam). Похідне піролідину, за заявою виробників «Menarini», має схожі ефекти і механізми дії з пірацетамом і поширюється в Італії і деяких країнах Східної Європи (включаючи Україну) під торговою маркою «Прамістар». Дослідження 1994 року, що проводилися на 12 групах з 12-ти осіб виявили, що в порівнянні з плацебо цей засіб здатний частково знижувати амнезійні ефекти, викликані скополаміном, як у молодих, так і у літніх людей [6]. Проте відсутність контроль-групи і кількість вибірки є недостатніми для висновків про ефективність.

Досліджень, індексованих наукометричними платформами високої якості, не знайдено. Знайдено до-

слідження 1994 року має слабку доказову базу через малу вибірку, відсутність інформації про рандомізацію, засліплення учасників [7]. Рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності цієї речовини не знайдено.

*Фенотропіл* (Phenylpiracetam) є похідним діафенілпірролідона, і за заявою виробника, має ноотропний ефект. Досліджень, індексованих наукометричними платформами високої якості, не знайдено. Існує дослідження, яке стверджує про зниження ваги у щурів з надмірною масою тіла при застосуванні фенотропілу [8]. Даних про високоякісні дослідження препарату серед людей не проводилося. Результати російського дослідження, яке стверджує про вибірку в 400 осіб, з плацебо групою (про осліплення ані слова), стверджують про відновлення неврологічних функцій і повсякденної життєдіяльності, яке було значно ( $p < 0,0001$ ) краще в основній групі в порівнянні з контрольною, і за підсумком було названо виправданим застосування фенотропілу в комплексній відновлювальній терапії у пацієнтів при постінсультній реабілітації [9].

*Пікамілон* (Picamilonum). З хімічної точки зору розглядається як поєднання молекули ГАМК і нікотинової кислоти. Даний препарат позиціонується виробником як той, що володіє ноотропними властивостями. Також виробник заявляє про те, що використання препарату сприяє нормалізації метаболізму в тканинах головного мозку і поліпшення мозкового кровообігу. У 2015 році група вчених зі Сполучених Штатів Америки провела дослідження препаратів нікотиноїл-ГАМК (Пікамілон). Аналіз 31 зразка показав, що в одному із зразків діюча речовина була відсутня, в 30 діючої речовини було від 99,6% до 157,9% від написаного на упаковці [10]. Досліджень, індексованих наукометричними платформами високої якості не було знайдено.

*Фенібут* (Phenibut). Похідне глутамінової кислоти, позиціонується як ноотропний засіб, який нібито має пряму взаємодію з ГАМК-рецепторами. Дослідження говорять про часті побічні явища через високе дозування або низьку якість сировини [11]. Найбільш поширеним симптомом інтоксикації Фенібутом є ступор і летаргія, часто супроводжується дистонією і гіпотермією. Розширення зіниці також було описано. Також були описані ефекти на функцію дихання: від легкого брадіпное до порушень, що вимагають інтубації з подальшою ШВЛ. Подібні результати частіше спостерігаються при інтоксикації ГОМК [12-14].

Досліджень, індексованих наукометричними платформами високої якості про ефективності Фенібуту, не знайдено. Відзначається висока токсичність речовини.

*Гопантенова кислота* (Hopantenic acid). Схожа з Фенібутом за механізмом дії, структурно подібна до вітаміну B5. Досліджень, індексованих наукометричними платформами високої якості про ефективність Гопантенової кислоти не знайдено. При використанні речовини відзначається висока токсичність, розвиток гіпоглікемії і метаболічного ацидозу [36-37].

*Піритинол* (Pyritinol) позиціонується як препарат з ноотропним ефектом. Нейротропність вітаміну B6 не заперечується, проте ефективності використання піритинолу при різних нейродегенеративних захворюваннях не має наукових підстав. Є одне дослідження високої якості, яке затверджує про марність використання препарату при терапії гострої постасфікційної енцефалопатії у дітей до 12 місяців [15].

*Вінпоцетин* (Vinprocetine). Цей огляд був спрямований на те, щоб визначити, чи знизив прийом вінпоцетину в перші два тижні після появи симптомів інсульту число людей, які померли або стали залежними від інших в плані догляду в повсякденному житті. Автори огляду шукали медичну літературу, але виявили лише два контрольованих дослідження, в які були включено лише 70 учасників. Не було ніякої суттєвої різниці в рівні смертності і залежності протягом одного і трьох місяців після терапії препаратом між групами лікування і плацебо. Про побічні ефекти не повідомлялося [16]. Доклінічні дані неоднакової якості дозволяють припустити потенційний сприятливий вплив вінпоцетину при хронічних цереброваскулярних захворюваннях і на когнітивні здібності на різних моделях тварин. Клінічні випробування для перевірки цих гіпотез були виконані до того, як стали використовуватись теперішні загальноприйняті критерії деменції. Результати показують поліпшення після лікування вінпоцетином в порівнянні з плацебо, але число пацієнтів, які отримували лікування протягом принаймні шести місяців, було невеликим. Дані позитивного впливу вінпоцетину на пацієнтів з деменцією непереконливі і не мають підстав для клінічного застосування [17]. У дослідження 2016 року з когортою в 600 людей, плацебо-групою та без осліплення йдеться про те, що вінпоцетин може збільшувати мозковий кровотік і ефективно покращувати неврологічні функції, когнітивні здібності і якість життя у пацієнтів з КТ/МРТ-підтвердженим інфарктом головного мозку. Однак багато статистичних даних виходить за межу критерію Стюдента і мають різні початкові дані когортних груп, а різниця не має статистично великого результату (менше 10%) і їх даних про здоров'я. Також вказується, що лікування та стан пацієнтів, крім показаних в статті препаратів, могли різнитись, що могло привести до різних

даних і розмиття об'єктивного результату [18]. У багатоцентровому клініко-епідеміологічному наглядовому дослідженні «ГЛОБУС» (визначення поширеності запаморочення і оцінка схем терапії на амбулаторному рівні), в якому брали участь 6065 пацієнтів зі скаргами на запаморочення з 59 регіонів РФ, було доведено, що вінпоцетин в дозі 30 мг на добу протягом 2 місяців лікування значно знижує скарги на системне (в 3,5 рази ↓) і несистемний (в 3,9 рази ↓) запаморочення, забезпечуючи корекцію нестійкості при ходьбі (в 2,5 рази ↓). При курсовому прийомі вінпоцетину 10 мг додатково достовірно зменшується головний біль різного ступеня вираженості і локалізації (в 2 рази ↓), шум у вухах (в 2,8 рази ↓), астенія (у 2,8 рази ↓), тривога (в 3, 2 рази ↓); Вінпоцетин 10 мг рекомендований для терапії запаморочення і нестійкості при ходьбі [19]. За даними багатоцентрового клініко-епідеміологічного дослідження «КАЛІПСО», яке включає 4865 пацієнтів з хронічною цереброваскулярною недостатністю, пов'язаною з артеріальною гіпертензією, лікування вінпоцетином значно знижує скарги пацієнта на головний біль, системне запаморочення, шум у вухах, хиткість ходи ( $p < 0,001$ ), знижує тяжкість неврологічних симптомів ( $p < 0,05$ ), а також покращує показники за шкалою Тіннетті ( $p < 0,001$ ) і MMSE ( $p < 0,001$ ). Був підтверджений сприятливий профіль безпеки препарату [20]. Однак російські дослідження були зроблені за допомогою анкетування, без складання плацебо-груп і засліплення лікарів, які вели прийом пацієнтів, призначалися інші препарати, зокрема гіпотензивні, що також могло вплинути на результати досліджень.

*Ніцерголін* (Nicergoline). Результати знайденого метааналізу пропонують деякі докази позитивного впливу ніцерголіну на когнітивні здібності і поведінку, і ці ефекти підтверджуються впливом на загальні клінічні враження. Існують деякі докази того, що є підвищений ризик побічних ефектів, пов'язаних з ніцерголіном [21]. Ніцерголін використовується більше трьох десятиліть в клінічних умовах в більш ніж п'ятдесяти країнах для лікування таких станів, як інфаркт мозку, гострі і хронічні порушення периферичного кровообігу, судинна деменція і хвороба Альцгеймера, і було виявлено, що він корисний при ряді інших станів. Проте були висловлені побоювання з приводу його безпеки, особливо після того, як Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) обмежило використання всіх похідних ріжків, включаючи ніцерголін. Більшість доступної літератури та даний час припускають, що побічні ефекти від ніцерголіну тимчасові і м'які. Крім того, жоден з доступних варіантів лікування когнітивних розладів не дає остаточного зникнення симптомів [22].

*Актовегін/депротеїнований гемодериват крові ВРХ* (Solcoseryl/Actovegin). Заборонений в ряді країн, у тому числі в США і Канаді. Основний пласт збуту — країни СНД, де для ресстрації лікарського речовини не потрібна перевірка безпеки його компонентів і вивчення ефективності. Актовегін складається більш ніж з двохсот біологічних речовин і ультрафільтрат телячої крові. Визначити, який з компонентів є діючою речовиною, досліджуючи механізм дії, не є можливим. Це пов'язано з тим, що Актовегін представляє з себе безліч невеликих молекул, які присутні в нормальних фізіологічних умовах. У 2009 році в науковому журналі *Diabetes Care* була опублікована стаття з результатами дослідження. У цьому рандомізованому клінічному дослідженні приймали участь 567 пацієнтів з цукровим діабетом другого типу. У висновку дослідження сказано, що Актовегін покращує якість життя у пацієнтів протягом усього випробування, зокрема йдеться про симптоматичні поліпшення. Однак, показано, що в групі плацебо ефект був також чималенький — 61%, у Актовегіну — 73% (різниця ~ 15%). Також було сказано, що постійне поліпшення симптомів у групі плацебо, таких як біль, зі збільшенням тривалості випробування ускладнює демонстрацію переваги Актовегіну над плацебо. Відмічалось, що механізм дії, за допомогою якого Актовегін надає свій вплив, не зрозумілий. Дослідження було профінансовано компанією Nусomed, яка в 2011 році була викуплена фармацевтичною компанією Takeda, що виробляє Актовегін [23].

Одне з останніх великомасштабних клінічних випробувань було проведено в 2017 році і являло собою проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження препарату Актовегін, в якому взяли участь понад 500 пацієнтів, які перенесли інсульт. Вивчався вплив препарату на процес відновлення після ішемічного інсульту (зокрема, вимірювалася шкала когнітивної оцінки хвороби Альцгеймера ADAS-cog +, а також Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій MoCA). Дослідження тривало 12 місяців, показники замірялися на третьому, шостому і дванадцятому місяці. На третьому місяці між групами плацебо і Актовегіну не було досягнуто статистично значущої різниці (вона склала 1,1 бала за шкалою ADAS-cog +). До шостого місяця різниця по тим же показникам склала 2,3 бала і була визнана статистично значущою. Лікування було припинено. До 12 місяця різниця склала 3,7 бала. Хоча і була виявлена тенденція до зниження частоти деменції з прийомом Актовегіну в порівнянні з плацебо, це дослідження було розроблено для визначення симптоматичної ефективності, а не профілактики деменції. У висновку дослі-

дження сказано, що Актовегін має позитивний вплив на когнітивні порушення у пацієнтів, які перенесли інсульт. Для підтвердження такого результату потрібні додаткові, більш ретельні контрольовані дослідження. Однак, спірним виявилось питання, чи має статистично значуща відмінність між групами якусь клінічну значимість. РКД проводилося в Росії, Казахстані та Білорусії і було профінансовано фармацевтичною компанією Takeda, що виробляє Актовегін [24]. Є дані про невелику ефективність терапії травм підколінного сухожилля з використанням Актовегіну [25]. У 2014 році в одному з кокрейновських оглядів оцінювалася ефективність Солкосерилу поряд з іншими засобами (комбінованою дією) для лікування виразок у пацієнтів із серповидноклітинною анемією. Передбачалося, що Солкосерил повинен був сприяти загоєнню ран шляхом насичення її киснем. У дослідження було включено шість РКД, чотири з яких були проведені на Ямайці, а два — в США (всього 168 пацієнтів з 250 виразками). Систематичний огляд показав, що докази ефективності даних методів не є переконливими, багато в чому через ризик зсуву [26]. Невелика ефективність доведена в РКД з достатньою вибіркою, однак є докази небезпеки зараження збудниками пріонних інфекцій, а так само деякі автори говорять про сумнівність об'єктивності досліджень, бо РКД спонсовані фірмою-виробником.

*Церебролізін (Cerebrolysin).* Є метааналізи (597 осіб), які стверджують про ефективність Церебролізіну при терапії судинної деменції, проте з поправкою, що дані можуть мати значні статистичні помилки і автори сумніваються в статистично значущих результатах [27]. Цей огляд шести досліджень за участю 1501 учасника не виявив позитивного ефекту Церебролізіну з точки зору смертності у людей з гострим ішемічним інсультом. Не було ніякої різниці в загальній кількості людей з побічними ефектами, але були застереження, що Церебролізін може збільшувати ризики для людей з нефатальними серйозними побічними ефектами в порівнянні з плацебо. Ліки та методологія більшості включених випробувань були надані виробником Церебролізіну, що призвело до ймовірного конфлікту інтересів. В даний час є дані середньої якості, які свідчать про те, що Церебролізін діє не краще, ніж плацебо, з точки зору смерті від всіх причин, коли він призначається людям з гострим ішемічним інсультом протягом 48 годин після його початку. Є дані середньої якості, які викликають побоювання з приводу збільшення числа серйозних побічних ефектів при застосуванні церебролізіну у людей з гострим ішемічним інсультом [28]. Існують дані про вплив церебролізіну на тканини моз-

ку, можливу наявність нейропротективного, нейротрофічного, антиексайтотоксичного ефекту, збільшення ангіогенезу (лабораторні дослідження) [29-31].

Проведене в 2011 році багатоцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе клінічне дослідження Церебролізіну при відновленні хворих після інсульту не показало різниці в кінцевому результаті лікування Церебролізіном в порівнянні з плацебо при лікуванні ішемічного інсульту. Однак після стратифікації результатів по тяжкості стану хворих у важких хворих було відзначено зменшення смертності протягом 90 днів після інсульту на 10%, в порівнянні з контрольною групою (смертність в групі плацебо — 20,2%, в групі церебролізіну — 10,5%). Цей результат повинен бути підтверджений подальшими клінічними дослідженнями [32]. Новітнє РПК та подвійно осліплене дослідження з 130 пацієнтами виявило сприятливі ефекти біологічного агента Церебролізіна на загальний результат після помірної та важкої ЧМТ. Та зазначається, що результати дослідження повинні бути оцінені та узагальнені разом з існуючою літературою з метою покращення загального рівня розуміння щодо терапевтичних варіантів для хворих на ЧМТ [34].

Курси внутрішньовенного введення Церебролізіну поліпшили когнітивні функції і загальну функцію у людей, що живуть з судинною деменцією, без виявлених побічних ефектів. Однак ці дані не є остаточними. Відмічається, що аналізи були обмежені неоднорідністю, і у включених роботах був високий ризик систематичної помилки. Якщо є переваги Церебролізіну, ефекти можуть бути занадто малі, щоб бути клінічно значущими. Церебролізін продовжує використовуватися і просуватися в якості лікування судинної деменції, але доказова база даних є слабкою. Автори зазначають, що для правильної оцінки ефектів Церебролізіну при судинній деменції необхідні адекватні методологічні дослідження [35].

**Висновки.** Після вивчення інформації з науково-метричних баз (рандомізованих досліджень, плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, мета-аналізів та системних оглядів), автори прийшли до висновку, що чим довше проводиться спостереження та чим більш якісні дослідження, тим частіше вони не показують ефективності ноотропних препаратів стосовно когнітивних функцій людини. Ця група речовин залишається як спадщина медицини ХХ сторіччя з недоведеною ефективністю переважно на пострадянському просторі, і деякі окремі представники групи в окремих країнах, як наприклад Фенотропіл в Італії або Пікамілон в Японії. Це є результатом роботи маркетологів фарма-

цвітничних груп та маніпуляція бажанням людей мати можливість вирішення проблем з когнітивним функціонуванням, які виникли в результаті захворювань серцево-судинної системи, травм, інтоксикації або через попит населення на підвищення стійкості головного мозку до стресів.

Більшість статей зосереджені в країнах-виробниках (Росія, Україна, Китай), що може означати корупційну зацікавленість і боротьбу інтересів (найчастіше боротьба інтересів не зазначена зовсім в дослідженнях, які доводять ефективність).

У дослідженнях високого рівня (метааналізи) не має доказів високого рівня, що включення ноотропних препаратів до лікування хвороби Альцгеймера можуть показа-

ти значимий терапевтичний ефект, націлений на прискорення реабілітації пацієнтів. Прийом ноотропних препаратів не прискорює відновлення вищих психічних функцій в порівнянні з контрольною групою, що їх не приймали.

На даний момент не існує доказів високої якості, які могли би відповідати критеріям доказової медицини, клінічної ефективності будь-якого з перерахованих препаратів в цьому огляді, в лікуванні неврологічних, психічних захворювань, в здатності покращувати когнітивні функції здорових людей, також не доведені нейропротекторні або антиейксайтоксичні ефекти.

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

## ЛІТЕРАТУРА

- Оганов Р. Г. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / Р. Г. Оганов. — Москва: Силиция-Полиграф, 2010. — 136 с.
- Piracetam for acute ischaemic stroke / Ricci S., Celani M, Cantisani, T., Righetti E. // The Cochrane Database of Systematic Reviews (Complete Reviews). — 2002. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd000419>
- Flicker L. Piracetam for dementia or cognitive impairment / Flicker L., Grimley Evans J. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2004. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd001011>
- Hofmeyr G. J. Piracetam for fetal distress in labour / Hofmeyr G. J., Kulier R. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd001064.pub2>
- Greener J. Pharmacological treatment for aphasia following stroke / Greener J., Enderby P., Whurr R. // Cochrane Database of Systematic Reviews.. — 2001. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd000424>
- Malykh A. G. Piracetam and Piracetam-Like Drugs. / Malykh A. G., Sadaie M. R. // Drugs. — 2010. — №70. — С. 287–312. <https://www.doi.org/10.2165/11319230-000000000-00000>
- Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis / Fang Y., Qiu Z., Hu W. та ін. // Experimental and Therapeutic Medicine. — 2013. — №7. — С. 429–434. <https://www.doi.org/10.3892/ETM.2013.1425>
- S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. / Zvejniece L., Svalbe B., Vavers E. та ін. // Pharmacology Biochemistry and Behavior. — 2017. — №160. — С. 21–29.
- Влияние фенотропила на степень восстановления пациентов после перенесенного инсульта / Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Ковальчук И.В. та ін. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2010. — №38. — С. 110.
- Identification and quantification of vinpocetine and picamilon in dietary supplements sold in the United States / Avula B., Chittiboyina A. G., Sagi S. та ін. // Drug Testing and Analysis. — 2015. — №8. — С. 334–343.
- Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity / Owen D. R., Wood D. M., Archer J. R. H., Dargan P. I. // Drug and Alcohol Review. — 2015. — №35. — С. 591–596.
- Analytically confirmed recreational use of Phenibut ( $\beta$ -phenyl- $\gamma$ -aminobutyric acid) / Wong A., Little M., Caldicott D. та ін. // Clinical Toxicol. — 2015. — №53. — С. 783–784.
- Li C. An uncommon case of phenibut toxicity in an intensive care unit / Li C., Sundararajan K.. // Int J Med Pharm Case Reports. — 2015. — №5. — С. 1–6.
- Phenibut exposures and clinical effects reported to a regional poison center / McCabe D., Bangh S., Arens A., Cole J. // The American Journal of Emergency Medicine. — 2019. — №11. — С. 2066–2071. <https://www.doi.org/10.1016/J.AJEM.2019.02.044>
- Nair M. K. Pyritinol for post asphyxial encephalopathy in term babies — a randomized double-blind controlled trial / Nair M. K., George B., Jeyaseelan L.. // Indian Pediatr. — 2009. — №46. — С. 37–42.
- Bereczki D. Vinpocetine for acute ischaemic stroke / Bereczki D., Fekete I. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2008. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd000480.pub2>
- Szatmári S. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia / Szatmári S., Whitehouse P. // Cochrane Database of Systematic Reviews Review - Intervention. — 2003. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD003119>
- Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial / Zhang W., Huang Y., Li Y. та ін. // Clinical Drug Investigation. — 2016. — №36. — С. 697–704.
- M. V. Putilina, O. A. Baranova. The results of the multicenter observational program "GLOBUS" on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova. — 2014. — Т. 114. — №5. — С. 33—38.
- E. I. Chukanova. Efficacy of cavinton in the treatment of patients with chronic blood flow insufficiency. Russian multicenter clinical-epidemiological program "CALIPSO" // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova. — 2010. — Т. 110. — №12. — С. 49—52.
- Fioravanti M. Nicergoline may improve cognition and behavioural function of people with mild to moderate dementia / Fioravanti M., Flicker L.. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2001.
- Saletu B. Safety of Nicergoline as an Agent for Management of Cognitive Function Disorders / Saletu B., Garg A., Shueb A. // BioMed Research International. — 2014. — С. 1–6. <https://www.doi.org/10.1155/2014/610103>
- Ziegler D. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients: To evaluate the efficacy and safety of actovegin in patients with diabetic polyneuropathy. // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32. — № 8. — С. 1479–1484.
- Guekht, A. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin) : A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment / A. Guekht, I. Skoog, S. Edmundson ... [et al.] // Stroke. — 2017. — Vol. 48. — №5. — С. 1262-1270.
- Reurink, G. Therapeutic interventions for acute hamstring injuries: a systematic review / G. Reurink, GJ Goudswaard, JL Tol [et al.] // British Journal of Sports Medicine. — 2011. — Vol. 46. — №2 — С. 103-109.
- Martí-Carvajal A. J. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease / Martí-Carvajal A. J., Knight-Madden J. M., Martínez-Zapata M. J. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2014. DOI:10.1002/14651858.cd008394.pub3
- Cerebrolysin for vascular dementia / Cui S., Chen N., Yang M. та ін. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2019. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD008900.pub3>

28. Liliya Eugenevna Ziganshina, Tatyana Abakumova, Ludivine Vernay. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database of Systematic Reviews / Cochrane Stroke Group*. — 2017. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub5>

29. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke / Zhang C., Chopp M., Cui Y. та ін. // *Journal of Neuroscience Research*. — 2010. — №88. — С. 3275–3281.

30. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury / Zhang Y., Chopp M., Meng Y. та ін. // *Journal of Neurosurgery*. — 2013. — №118. — С. 1343–1355.

31. Dafin F. M. Neuroprotection and neuroplasticity – A holistic approach and future perspectives / Fior Muresanu Dafin. // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2007. — Том 257. — №1. — С. 38–43.

32. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II clinical study / [M. Dafin F., H. Wolf-Dieter, H. Volker та ін.]. // *Stroke*. — 2016. — №47. — С. 151–159. <https://www.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>

33. Genton P. Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles / Genton P., Van Vleyen B. // *Epileptic Disorders*. — 2000. — №2. — С. 99–105.

34. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial / [M. Dafin F., F. Stefan, H. Volker та ін.]. // *Neuro Sci.* — 2020. — №41. — С. 1171–1181. <https://www.doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y>

35. Cerebrolysin for vascular dementia / [C. Shuhui, C. Ning, Y. Mi та ін.]. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2019. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD008900.pub3>

36. Metabolic acidosis and hypoglycemia during calcium hopantenat administration - report on 5 patients / Ohsuga S., Ohsuga H., Takeoka T. та ін. // *Clinical Neurology*. — 1989. — №29. — С. 741–746.

37. Clinical and biochemical studies in a case of acute encephalopathy associated with calcium hopantenat administration / Kajita M., Iwase K., Matsumoto M. та ін. // *Brain and Development*. — 1990. — №22. — С. 267–273.

## REFERENCES

1. Oganov R.G. Basics of Evidence-Based Medicine. Textbook for the system of postgraduate and additional professional education of doctors. Moscow, 2010, 136 p.

2. Ricci S., Celani M, Cantisani, T., Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. The Cochrane Database of Systematic Reviews (Complete Reviews). 2002. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd000419>

3. Flicker L., Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd001011>

4. Hofmeyr G. J., Kulier R. Piracetam for fetal distress in labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd001064.pub2>

5. Greener J., Enderby P., Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd000424>

6. Malykh A. G., Sadaie M. R. Piracetam and Piracetam-Like Drugs. *Drugs*. 2010, no. 70, pp. 287–312. <https://www.doi.org/10.2165/11319230-000000000-00000>

7. Fang Y., Qiu Z., Hu W. et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013, no. 7, pp. 429–434. <https://www.doi.org/10.3892/ETM.2013.1425>

8. Zvejniece L., Svalbe B., Vavers E. et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2017, no. 160, pp. 21–29.

9. Kovalchuk V.V., Skoromets A.A., Kovalchuk I.V. et al. The effect of phenotropil on the degree of recovery of patients after a stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. Special issues. 2010, no. 38, p. 110.

10. Avula B., Chittiboyina A. G., Sagi S. et al. Identification and quantification of vinpocetine and picamilon in dietary supplements sold in the United States. *Drug Testing and Analysis*. 2015, no. 8, pp. 334–343.

11. Owen D. R., Wood D. M., Archer J. R. H., Dargan P. I. Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity. *Drug and Alcohol Review*. 2015, no. 35, pp. 591–596.

12. Wong A., Little M., Caldicott D. et al. Analytically confirmed recreational use of Phenibut (β-phenyl-γ-aminobutyric acid). *Clinical Toxicol*. 2015, no. 53, pp. 783–784.

13. Li C., Sundararajan K. An uncommon case of phenibut toxicity in an intensive care unit. *Int J Med Pharm Case Reports*. 2015, no. 5, pp. 1–6.

14. McCabe D., Bangh S., Arens A., Cole J. Phenibut exposures and clinical effects reported to a regional poison center. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019, no. 11, pp. 2066–2071. <https://www.doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.044>

15. Nair M. K., George B., Jeyaseelan L. Nair M. K. Pyritinol for post asphyxial encephalopathy in term babies – a randomized double-blind controlled trial. *Indian Pediatr*. 2009, no. 46, pp. 37–42.

16. Berezcki D., Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd000480.pub2>

17. Szatmári S., Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews Review - Intervention. 2003. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD003119>

18. Zhang W., Huang Y., Li Y. et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. *Clinical Drug Investigation*. 2016, no. 36, pp. 697–704.

19. M. V. Putilina, O. A. Baranova. The results of the multicenter observational program "GLOBUS" on the study of the prevalence of vertigo and treatment schemes in outpatient clinics. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2014, vol. 114, no. 5, pp. 33–38.

20. E. I. Chukanova. Efficacy of cavinton in the treatment of patients with chronic blood flow insufficiency. Russian multicenter clinical-epidemiological program "CALIPSO". *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010, vol. 110, no. 12, pp. 49–52.

21. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline may improve cognition and behavioural function of people with mild to moderate dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001.

22. Saletu B., Garg A., Shoeb A. Safety of Nicergoline as an Agent for Management of Cognitive Function Disorders. *BioMed Research International*. 2014, pp. 1–6. <https://www.doi.org/10.1155/2014/610103>

23. Ziegler D. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients : To evaluate the efficacy and safety of actovegin in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2009, vol. 32, no. 8, pp. 1479–1484.

24. A. Guekht, I. Skoog, S. Edmundson et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin) : A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017, vol. 48, no. 5, pp. 1262–1270.

25. G. Reurink, GJ Goudswaard, JL Tol et al. Therapeutic interventions for acute hamstring injuries: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*. 2011, vol. 46, no. 2, pp. 103–109.

26. Martí-Carvajal A. J., Knight-Madden J. M., Martínez-Zapata M. J. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.cd008394.pub3>

27. Cui S., Chen N., Yang M. et al. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD008900.pub3>

28. Liliya Eugenevna Ziganshina, Tatyana Abakumova, Ludivine Vernay. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Stroke Group. 2017. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub5>

29. Zhang C., Chopp M., Cui Y. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2010, no. 88, pp. 3275–3281.

30. Zhang Y., Chopp M., Meng Y. et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *Journal of Neurosurgery*. 2013, no. 118, pp. 1343–1355.

31. Dafin F. M. Neuroprotection and neuroplasticity – A holistic approach and future perspectives. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007, vol. 257, no. 1, pp. 38–43.

32. M. Dafin F., H. Wolf-Dieter, H. Volker et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II clinical study. *Stroke*. 2016, no. 47, pp. 151–159. <https://www.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>

33. Genton P., Van Vlymen B. Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. *Epileptic Disorders*. 2000, no. 2, pp. 99–105.

34. M. Dafin F., F. Stefan, H. Volker et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *Neurol Sci*. 2020, no. 41, pp. 1171–1181. <https://www.doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y>

35. C. Shuhui, C. Ning, Y. Mi et al. Cerebrolysin for vascular. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub3

36. Ohsuga S., Ohsuga H., Takeoka T. et al. Metabolic acidosis and hypoglycemia during calcium hopantenat administration - report on 5 patients. *Clinical Neurology*. 1989, no. 29, pp. 741–746.

37. Kajita M., Iwase K., Matsumoto M. et al. Clinical and biochemical studies in a case of acute encephalopathy associated with calcium hopantenat administration. *Brain and Development*. 1990, no. 22, pp. 267–273.

## НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ЧЕРЕЗ ФОКУС ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Гайдабрус  
Андрей Владимирович**

\*Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина;  
площадь Свободы, 6, 61022, г. Харьков, Украина  
[gaydabrusandriy@gmail.com](mailto:gaydabrusandriy@gmail.com)  
ORCID ID: 0000-0002-6911-3252

**Потапенко  
Марьям Тахировна\***

[kokpenny54@gmail.com](mailto:kokpenny54@gmail.com)  
ORCID ID: 0000-0002-4926-562X

**Романенко  
Максим Сергеевич\***

[romanemax@gmail.com](mailto:romanemax@gmail.com)  
ORCID ID: 0000-0001-9236-5768

**Актуальность.** В современном мире первой причиной смертности являются патологии сердечно-сосудистой системы. На заболевания сосудов влияет множество факторов: недосыпание, физическая инертность, плохо сбалансированный рацион, ожирение, заболевания сердца. Быстрый темп жизни заставляет человека находится в перманентном стрессе, чтобы ничего не упустить и успеть за всеми поставленными целями. Именно поэтому появляется спрос на вспомогательные препараты и вещества, которые смогли бы улучшить пик когнитивных возможностей человека, поддерживать психологическую устойчивость. На сегодняшний день фармацевтический рынок предлагает препараты, которые, по словам фармацевтических маркетологов, помогут с решением проблем, высказанных выше. Эти вещества выделены в группу ноотропных препаратов (рацетамы).

**Цель работы.** Обзор исследований высокого качества об эффективности ноотропных препаратов.

**Материалы и методы.** Обзор литературы был произведен с помощью таких наукометрических платформ как: PubMed, Cochrane Library, Scopus, BMJ Evidence-Based Medicine, Ingeta, Web of Science, UpToDate. В обзор вошли исследования, которые включают рандомизированные исследования, плацебо-контролируемые рандомизированные исследования, мета-анализы и системные обзоры. Данные соответствуют критериям А и В доказательной медицины. При отсутствии исследований высокого качества, отбирались исследования с меньшим уровнем доказательности. Поиск произведен по темам: улучшение когнитивных функций, улучшение работоспособности, улучшение сна, повышение настроения, лечение психических и психиатрических патологий (болезнь Альцгеймера, деменции различной этиологии, депрессия), применение в педиатрии.

**Результаты.** Обзор литературы включил более 40 исследований высокого качества, однако убедительных данных о эффективности какого-либо препарата не было найдено.

**Выводы.** Данных о неоспоримой эффективности какого-либо перечисленного ноотропного препарата относительно когнитивных функций не было найдено ни в одном исследовании. При лечении болезни Альцгеймера некоторые (Церебролизин, Ницерголин) препараты показывают спорные результаты эффективности и безопасности. Они требуют продолжения клинических исследований, а также допущения FDA к применению в частном порядке.

**Ключевые слова:** ноотропные препараты, доказательная медицина, когнитивные функции, деменция, рандомизированное исследование.

## NOOTROPIC DRUGS FOR CORRECTION OF COGNITIVE FUNCTIONS THROUGH THE FOCUS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE (LITERATURE REVIEW)

---

**Andriy V. Haydabrus**

\*V. N. Karazin Kharkiv National University; Svobody Square, 6, 61022, Kharkiv, Ukraine  
gaydabrusandriy@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-6911-3252

**Mariam T. Potapenko\***

kokpenny54@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-4926-562X

**Maxim S. Romanenko\***

romanemax@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-9236-5768

---

### **Relevance.**

In today's world, the first cause of death is pathology of the cardiovascular system. Vascular disease is influenced by many factors: lack of sleep, physical inertia, poorly balanced diet, obesity, heart disease. The fast pace of life forces a person to be in permanent stress, so as not to miss anything and have time for all the goals. This is why there is a demand for excipients and substances that could improve the peak of human cognitive abilities, maintain psychological stability. Today, the pharmaceutical market offers drugs that, according to pharmaceutical marketers, have solutions to the problems outlined above. These substances are classified to group of nootropic drugs (racetams).

**Objective.** Review of high quality research on the effectiveness of nootropic drugs.

**Materials and methods.** The literature review was performed using such scientometric databases as: PubMed, Cochrane Library, Scopus, BMJ Evidence-Based Medicine, Ingesta, Web of Science, UpToDate. The review included studies of randomized trials, placebo-controlled randomized trials, meta-analyses, and systematic reviews. Data meet criteria A and B of evidence-based medicine. In the absence of high quality studies, studies with a lower level of evidence were selected. The search was made by topics: improving of cognitive functions, improving ability to work, improving sleep, improving mood, treatment of mental and psychiatric pathologies (Alzheimer's disease, dementia with various etiologies, depression), application in pediatrics.

**Results.** The literature review included more than 40 high quality studies, but no conclusive evidence was found on the effectiveness of any drug.

**Conclusions.** Data on the undeniable efficacy in relation to the cognitive functions of any of these nootropic drugs were not found in any study. In the treatment of Alzheimer's disease, some (Cerebrolysin, Nicergoline) drugs show controversial results of efficacy and safety. They require continued clinical research and they need to be approved by the FDA.

**Key words:** nootropics, evidence-based medicine, cognitive functions, dementia, randomized trial.