

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ФЕНОТРОПИЛА

В.И. Ахапкина, Т.А. Воронина
 ЗАО "Отечественные лекарства", Москва
 ГУ НИИ Фармакологии РАМН, Москва

Введение

Фенотропил® (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) по своему основному фармакологическому действию относится к ноотропным лекарственным средствам, зарегистрирован и разрешен к промышленному производству Минздравом России в 2003 г.

Основы ноотропной концепции сформировались к 1980-м гг., когда после успешного внедрения в лечебную практику первого лекарственного средства этого класса – пирацетама (2-оксо-1-пирролидон-ацетамид; Ноотропил, фирма УСВ, Бельгия, 1977 г.) – начали появляться другие препараты пирролидонового ряда. В настоящее время семейство пирролидоновых ноотропов включает более 10 оригинальных препаратов, из которых наиболее известны пирацетам, оксирацетам, анирацетам, этирацетам и прамирацетам. Исходя из химического строения, эти ноотропы часто называют рацетамами. Вслед за ними появились и другие семейства ноотропов, включающие холинергические, ГАМК-Кергические, глутаматергические, пептидергические и другие вещества. Кроме того, ноотропным действием обладают компоненты многих лекар-

ственных растений – женьшеня, элеутерококка, лимонника и т. п.

Тем не менее самым популярным ноотропом остается пирацетам, который выпускается многими фирмами под разными торговыми наименованиями и является эталонным препаратом для всей группы этих лекарственных средств. О чрезвычайной важности препаратов с ноотропным действием свидетельствуют данные о широком спектре их применения: по статистике ВОЗ, треть взрослого населения Европы и Японии принимает ноотропы, и их с полным основанием можно отнести к группе жизненно важных препаратов [1, 4].

Фенотропил, как и пирацетам, является производным пирролидона, т. е. его основу составляет замкнутая в цикл γ -аминоасляная кислота (ГАМК), которая является важнейшим тормозным медиатором и регулятором действия других медиаторов. В отличие от пирацетама у Фенотропила имеется фенильный радикал, что определяет существенное различие в спектрах фармакологической активности этих препаратов. Таким образом, Фенотропил, как и большинство других ноотропов, близок по химическому строению к эндогенным медиаторам.

Общие принципы действия ноотропов

Для пирролидоновых ноотропов и, в частности, для Фенотропила и пирацетама характерна низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов даже в субтоксических дозах. Механизмы реализации эффектов ноотропов близки к естественным и отражают их нейрометаболическое действие. Так, электрофизиологические механизмы действия ноотропов выражаются в облегчении прохождения информации между структурами головного мозга, усилении синаптической передачи, повышении уровня бодрствования, усилении абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ коры и подкорковых структур, в частности гиппокампа.

Механизм нейрохимических эффектов пирролидоновых ноотропов определяется стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в т. ч. усилением синтеза белка и фосфолипидов, повышением скорости оборота информационных молекул. Пока отсутствуют доказательства существования собственных рецепторов для пирролидоновых ноотропов, и показано, что они не обладают высокой аф-

Рис. 1. Эффективность Фенотропила и пирацетама в модели электрошоковой амнезии

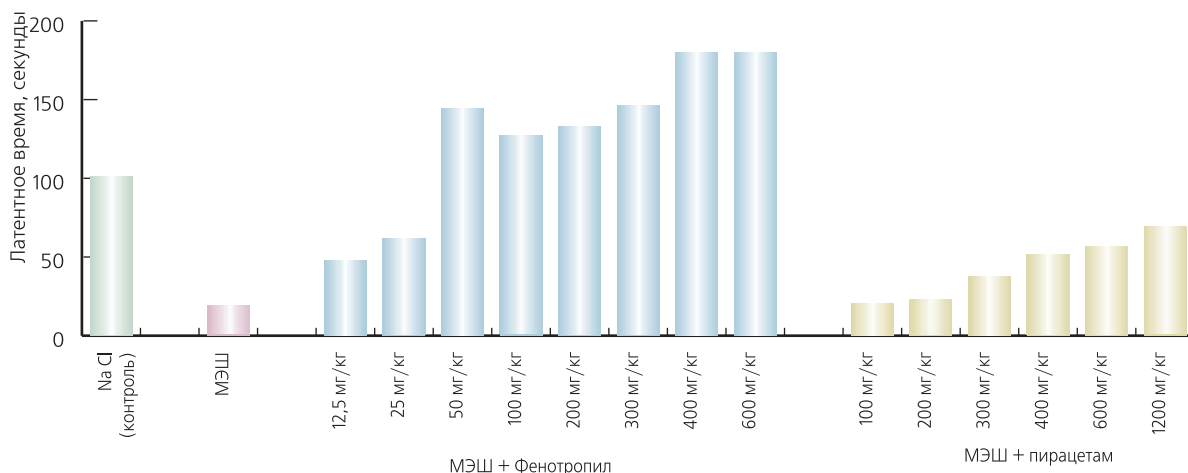


Рис. 2. Эффективность Фенотропила и пирацетама в модели скополаминовой амнезии

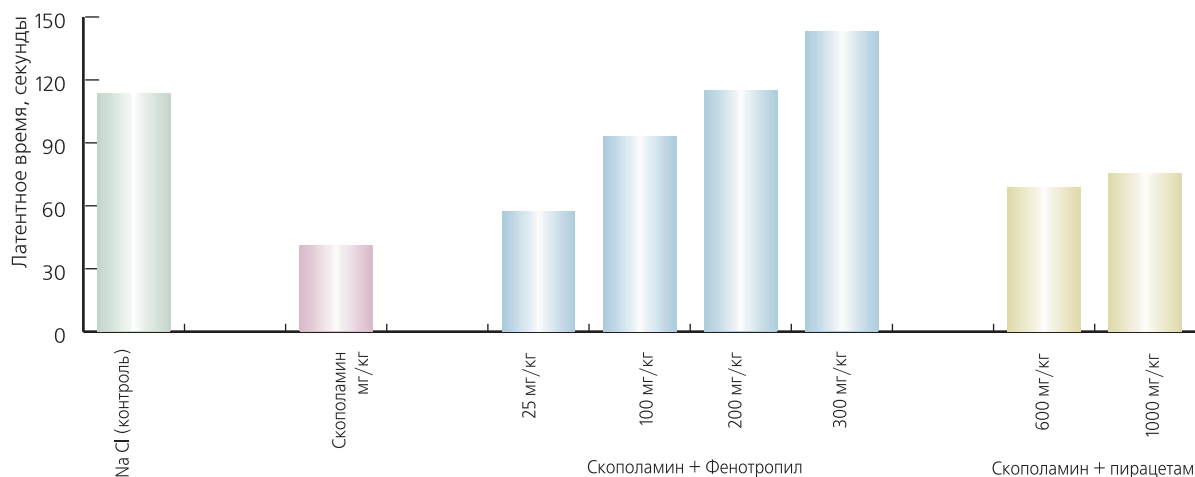
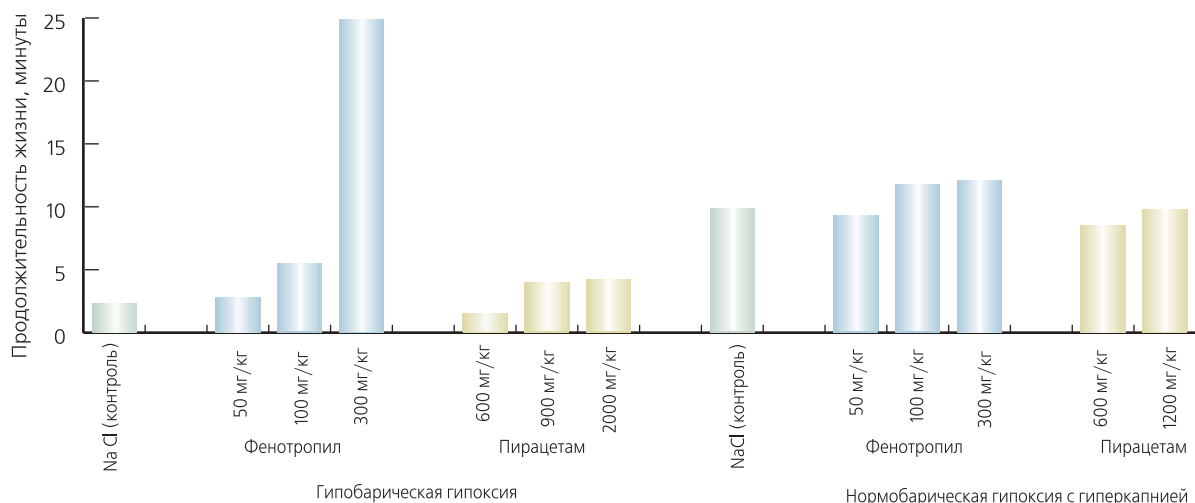


Рис. 3. Эффективность Фенотропила и пирацетама при гипобарической и нормобарической гипоксии



финностью к большинству известных рецепторов. Вместе с тем пирролидоновые ноотропы влияют на основные синаптические системы – холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую и глутаматергическую, причем в том направлении, в котором эти системы имеют отношение к памяти и адаптации организма к экстремальным воздействиям.

Экспериментальные исследования Фенотропила

Фенотропил имеет наиболее широкий по сравнению с другими ноотропами спектр собственно ноотропных эффектов и значительно превосходит

пирацетам по активности. Как и пирацетам, Фенотропил оказывает выраженное антиамнестическое действие при разных видах амнезии.

Антиамнестические эффекты Фенотропила изучали на крысах с использованием методики условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) в специальной установке. Установка состоит из темной (“опасной”) камеры с электродным полом, соединенной закрывающимся отверстием с ярко освещенной платформой. Для выработки УРПИ (обучение) крысу помещают на платформу хвостом к отверстию в камеру с электродным полом. В течение 180 секунд регистрируют время до пер-

вого захода животного в камеру. В момент, когда животное входит в темную камеру, отверстие закрывают и наносят через пол электрошоковое раздражение. После этого крысу извлекают из камеры. Сохранность УРПИ проверяли через 24 часа после его выработки, помещая животное на платформу установки таким же образом, как при обучении. В течение 180 секунд регистрировали время до первого захода в камеру. Если крыса не заходила в нее, это время считали равным 180 секундам. Амнезию (угасание УРПИ) вызывали максимальным электрошоком (МЭШ), наносимым через кортикальные электроды непосредственно после обучения

или введением холинолитика скополамина за 60 минут до обучения.

Контрольные (интактные) животные, не подвергавшиеся амнезирующему воздействию, при воспроизведении УРПИ через 24 часа после обучения предпочитали находиться, несмотря на неудобство, на освещенной платформе. Напротив, крысы, получившие МЭШ или скополамин, забывали обучение и через короткое время заходили в темную камеру, где они ранее получали болевое раздражение. Это поведение свидетельствует о забывании полученного навыка.

Фенотропил в широком диапазоне доз (от 12,5 до 600 мг/кг) полностью восстанавливал память, нарушенную МЭШ. Кроме того, крысы, получавшие Фенотропил, превосходили контрольных животных по воспроизведению УРПИ. Под влиянием Фенотропила значительно увеличивалось время до захода в темную камеру, что свидетельствует о его антиамнестической активности и способности устранять амнезирующее действие МЭШ. Антиамнестический эффект Фенотропила

усиливался с повышением дозы. По антиамнестическому действию Фенотропил значительно превосходил пирацетам. Так, пирацетам оказывал антиамнестический эффект в дозе не менее 300 мг/кг, а Фенотропил – 12,5 мг/кг. Одинаковые по глубине эффекты были вызваны Фенотропилом в дозе 25 мг/кг и пирацетам в дозе 600 мг/кг. Таким образом, Фенотропил оказался в 25 раз активнее пирацетама. В дозе 1200 мг/кг пирацетам не обеспечивает антиамнестического эффекта, который вызывает Фенотропил в дозе 50 мг/кг. В указанной дозе Фенотропил увеличивает время до захода в темную камеру в 7,5 раз по сравнению с 0,9 % NaCl, а пирацетам в дозе 1200 мг/кг повышает это время только в 3,9 раза (рис. 1).

По влиянию на нарушенную память Фенотропил значительно превосходит пирацетам и при других типах амнезий, например после введения скополамина. В дозе 100 мкг/кг Фенотропил значительно ослаблял амнезирующее действие скополамина, более чем в 2 раза увеличивая время до захода в темную камеру. При использовании этой

модели пирацетам даже в дозе 1000 мг/кг не оказывал столь выраженного антиамнестического эффекта (рис. 2).

Таким образом, Фенотропил имеет существенные преимущества перед пирацетамом как по дозам, так и по качеству антиамнестического эффекта. Антиамнестическое действие Фенотропила сильнее, пороговая доза ниже, а диапазон эффективных доз шире, чем у пирацетама.

Антигипоксический эффект Фенотропила изучали на разных моделях гипоксии, в т. ч. гипобарической и нормобарической с гиперкапнией.

Влияние Фенотропила на устойчивость к гипобарической гипоксии исследовали на мышах. Животных помещали в стеклянную барокамеру, соединенную с вакуумным насосом, и создавали в камере разрежение, соответствующее 11 тыс. м над уровнем моря. Скорость “подъема” составляла 100 м/с. Защитный эффект препаратов оценивали по продолжительности жизни животных. Фенотропил, пирацетам или 0,9 % NaCl вводили внутривенно за 30–60 минут до “подъема”.



ФЕНОТРОПИЛ®

ФЕНОМЕНТАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

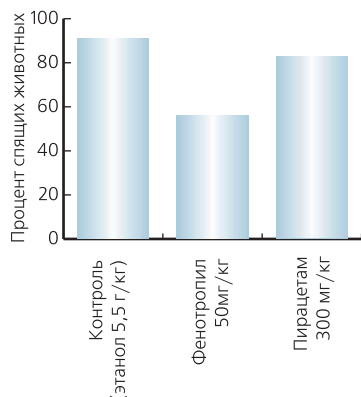




- Ускорение восстановления когнитивных функций
- Ускорение восстановления двигательных функций
- Быстрое улучшение показателей самочувствия, активности, настроения
- Нормализация иммунологических показателей у пациентов, перенесших ишемический инсульт
- Удобный режим назначения – 1-2 таблетки в сутки

Когда скованы движения и мысли ...

Рис. 4. Влияние Фенотропила и пирацетама на длительность этанолового сна



Фенотропил достоверно увеличивал продолжительность жизни мышей в барокамере уже в дозе 100 мг/кг, а пирацетам – лишь в дозе 2000 мг/кг (рис. 3). Таким образом, при сопоставлении минимальных эффективных доз Фенотропил превосходил пирацетам в 20 раз. С увеличением дозы Фенотропила до 300 мг/кг продолжительность жизни увеличивалась в 10 раз по

сравнению с контролем. Продолжительность жизни в барокамере после введения пирацетама в дозе 2000 мг/кг увеличивалась всего в 2 раза.

С целью изучения влияния Фенотропила на устойчивость организма к нормобарической гипоксии мышей поодиночке помещали в гермокамеру без поглотителя CO₂. Фенотропил, пирацетам или 0,9 % NaCl вводили за 30–60 минут до опыта. Фенотропил достоверно увеличивал продолжительность жизни мышей в гермокамере. Пирацетам в данных условиях не проявил антигипоксических свойств ни в дозе 600 мг/кг, ни в дозе 1200 мг/кг. Таким образом, Фенотропил обладает более выраженным антигипоксическим действием, чем пирацетам.

Влияние Фенотропила на двигательную активность исследовали на мышцах с помощью многоканального анализатора двигательной активности. В камеру анализатора помещали по 10 мышей, а наблюдение в открытом поле проводили на одиночных животных. Двигательную активность регистриро-

вали в течение 20 минут. Фенотропил, пирацетам или 0,9 % NaCl вводили внутрибрюшинно за 5 минут до начала регистрации.

Фенотропил повышал спонтанную двигательную активность за счет учащения горизонтальных и вертикальных движений. При использовании Фенотропила в дозах 50 и 100 мг/кг двигательная активность увеличивалась в среднем на 17 и 18 %. Пирацетам, напротив, вызывал снижение двигательной активности. Повышение двигательной активности под влиянием Фенотропила наблюдали также в тесте на крысах в открытом поле. Умеренное повышение двигательной активности под влиянием Фенотропила свидетельствует о его психостимулирующем действии.

Противонаркотические эффекты Фенотропила. Влияние Фенотропила на длительность наркотического действия этанола изучали на мышцах. Фенотропил в дозе 50 мг/кг, пирацетам в дозе 300 мг/кг или 0,9 % NaCl вводили за 30 минут до введения этанола. Длительность наркотического сна (обездвиженности) оценивали по времени исчезновения и восстановления рефлекса переворачивания.

Фенотропил ослаблял наркотическое действие этанола. Среди животных, получивших только NaCl, 91 % засыпал после введения этанола; сон продолжался более 10 минут. Среди животных, получивших Фенотропил, засыпали 56 %, и сон был существенно короче. На фоне введения пирацетама доля бодрствующих животных в контрольной и опытной группах достоверно не различалась (рис. 4). Таким образом, Фенотропил обладает выраженным пробуждающим действием и способностью ослаблять токсический эффект этанола.

Противосудорожные эффекты Фенотропила и пирацетама сравнивали в экспериментах на мышцах. Для индукции судорог использовали блокатор ГАМК-А-рецепторов бикукуллин (через 40 минут после введения исследуемых препаратов), антагонист ГАМК коразол (через 30 минут после Фенотропила или пирацетама) или МЭШ. Регистрировали клонические, тонические и клонико-тонические судороги и летальность.

Рис. 5. Эффективность Фенотропила и пирацетама при бикукуллиновых судорогах

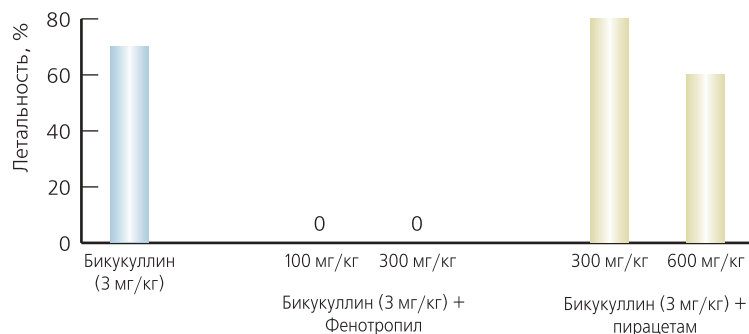
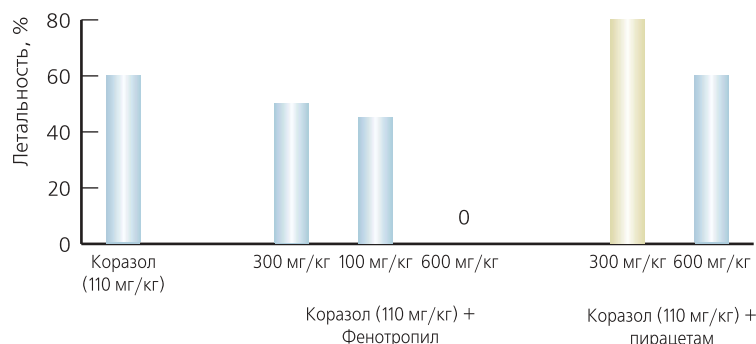


Рис. 6. Эффективность Фенотропила и пирацетама при коразоловых судорогах



Фенотропил в дозах 100 и 300 мг/кг полностью блокировал судорожный эффект бикуккуллина и предупреждал гибель животных в 100 % случаев. Напротив, пирацетам в дозах 300 и 600 мг/кг не блокировал судорожный эффект бикуккуллина (рис. 5).

В дозе 100 мг/кг Фенотропил частично устранял судороги и на 25 % уменьшал летальность при введении коразола, а в дозе 6000 мг/кг полностью предотвращал развитие судорог и гибель мышей. Пирацетам дозах 300 и 600 мг/кг противосудорожным действием по отношению к коразолу не обладал (рис. 6).

Фенотропил оказывал выраженное защитное действие и в отношении судорог, вызванных МЭШ. В дозе 100 мг/кг он предупреждал судороги и гибель у 75 % мышей, а в дозах 300 и 450 мг/кг – у 100 % животных. Пирацетам в этом тесте не проявлял противосудорожного действия (рис. 7). Полученные данные позволяют утверждать, что Фенотропил в отличие от пирацетама обладает выраженным противосудорожным действием.

Таким образом, результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что Фенотропил обладает уникальной способностью повышать общий уровень жизнедеятельности и устойчивость организма к экстремальным воздействиям. При этом Фенотропил оказывает восстанавливающий эффект при эмоциональном стрессе, умственной и физической перегрузке, гипоксии, травмах, интоксикации, утомлении, гипокинезии, иммобилизации, нарушениях сна, переохлаждении и судорогах (рис. 8).

Влияние Фенотропила на сердечно-сосудистую систему было изучено в экспериментах на крысах и кроликах обоего пола. Фенотропил вводили внутривенно или внутригастрально с помощью зонда.

Внутривенное введение крысам Фенотропила в дозах 50, 100 и 300 мг/кг оказывало трехфазное влияние на артериальное давление (АД). В течение первых трех минут АД на фоне применения Фенотропила снижалось в среднем на 12, 13 и 18 % соответственно, затем несколько повышалось (в среднем на 7 % по сравнению с контролем) и к 9-й минуте возвращалось к фоновым значениям.

Рис. 7. Эффективность Фенотропила и пирацетама при судорогах, вызванных электрошоком

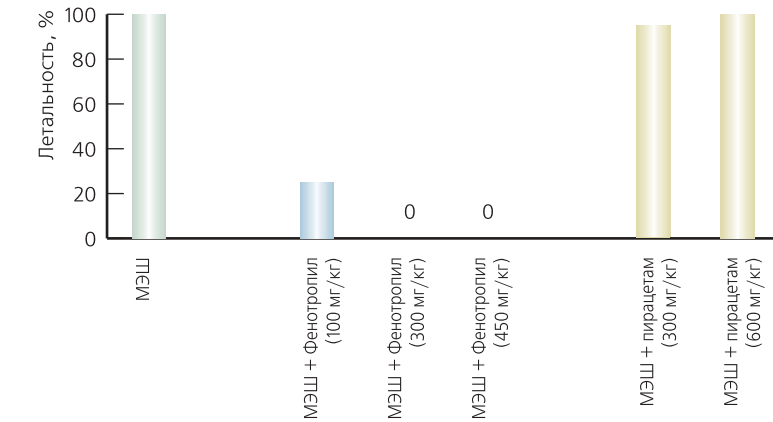
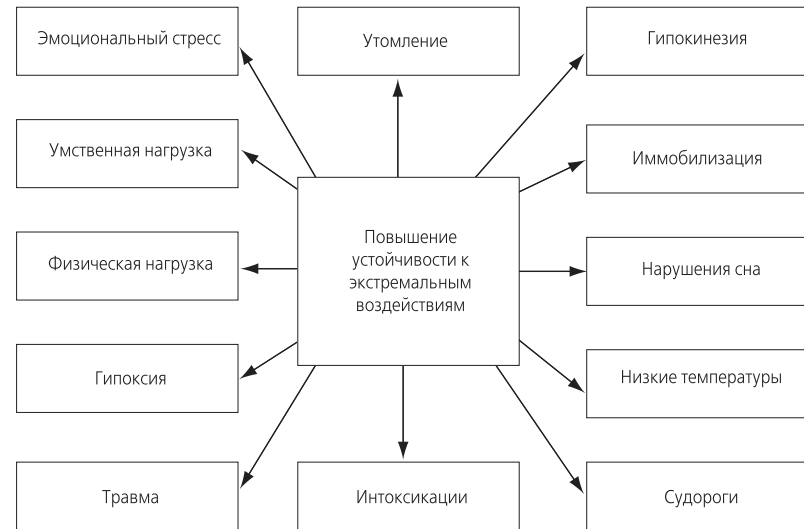


Рис. 8. Экстремальные воздействия, устойчивость к которым повышает Фенотропил



У кроликов через 60 минут после внутригастрального введения Фенотропила в дозах 50 и 100 мг/кг отмечалось понижение АД – в среднем на 13,4 % по сравнению с фоновыми значениями. В дозе 300 мг/кг Фенотропил не оказывал достоверного влияния на АД. Через 90 минут АД соответствовало фоновым значениям в пределах арифметической погрешности.

В исследуемых дозах Фенотропил не влиял на ЭКГ кроликов спустя 15, 30 и 60 минут после внутригастрального введения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при внутривенном введении Фенотропил оказывает трех-

фазное влияние на АД, а при внутригастральном – двухфазное. При этом действие препарата на АД и сердечную деятельность не было выраженным.

Электроэнцефалографические исследования Фенотропила в дозах 50, 100 и 300 мг/кг при внутривенном введении кроликам обоего пола проводили на каждые 3-и сутки в течение 30 дней с 9 стереотаксически вживленными монополярными электродами. Регистрация биоэлектрической активности мозга осуществлялась на 8–10-е сутки после вживления электродов в условиях свободного поведения кроликов в экспериментальной камере с прозрачной передней стенкой.

Таблица 1. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила и пирацетама

Действие	Фенотропил	Пирацетам
Усиление когнитивных функций	+	+
Противогипоксическое	+	±
Улучшение мозгового кровообращения	+	+
Вегетостабилизирующее	+	±
Антиастеническое	+	–
Психостимулирующее	+	–
Анксиолитическое	+	±
Антидепрессивное	+	–
Противосудорожное	+	–
Антиагрессивное	+	–
Анальгетическое	+	–
Повышение физической работоспособности	+	–
Анорексигенное	+	–
Повышение устойчивости к экстремальным воздействиям	+	±
Длительность курса	Однократно/2–8 недель	2–6 месяцев
Действующая доза	100–300 мг/сут	1,2–12 г/сут

Таблица 2. Механизмы реализации эффектов пирролидонов, включая Фенотропил

Усиление синтеза белка и фосфолипидов	Повышение уровня АТФ, активация аденилатциклазы и ингибирование нуклеотидфосфатазы, приводящие к нормализации соотношения АТФ и АДФ, снижение активности Na, К-АТФазы, повышение активности синапсомальной фосфолипазы А, активация аденилаткиназы, угнетение кортикального выброса L-пролина, усиление синтеза ядерной РНК в мозге
Стимуляция биоэнергетических и пластических процессов	Повышение устойчивости нервной ткани к гипоксии и токсическим воздействиям, усиление утилизации глюкозы
Улучшение микроциркуляции	
Повышение уровня бодрствования	Улучшение межнейронной, межполушарной передачи
Ускорение обмена и восполнение дефицита нейромедиаторов	Повышение уровней дофамина, серотонина, ГАМК

Адаптационный период нахождения животных в камере до начала исследований составлял 30 минут. Запись ЭЭГ производили с помощью 4-канального электроэнцефалографа. После 3-кратной регистрации фоновой активности кроликам вводили исследуемые вещества. Запись биопотенциалов проводили через 5, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут. В течение всего периода исследований протоколировали изменения в поведении животных. Каждое 4 исследование на одном и том же животном было контрольным с введением физиологического раствора.

Проводился анализ ЭЭГ-эффектов Фенотропила с применением физостигмина (0,2–0,3 мг/кг), фенамина (3 мг/кг) и амизила (0,2–0,3 мг/кг). Изучались изменения физостигминовой и фенаминовой десинхронизации и амизиловой синхронизации под влиянием

Фенотропила. Фенотропил вводили через 5 минут после инъекции тестируемого вещества. По окончании исследований проводили гистологическое исследование мозга.

Фенотропил в дозах 50 и 100 мг/кг не оказывал влияния на спонтанную ЭЭГ кроликов, а в дозе 300 мг/кг несколько увеличивал амплитуду и удерживал ритм ЭЭГ-активности коры, гиппокампа и ретикулярной формации. Под влиянием Фенотропила не отмечалось существенных изменений в ЭЭГ-эффектах веществ-анализаторов, лишь в дозе 300 мг/кг препарат оказывал некоторое антагонистическое действие на активацию, вызванную фенамином, и десинхронизацию, вызванную физостигмином.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Фенотропил в дозах 50 и 100 мг/кг не влияет на спонтанную

ЭЭГ и ЭЭГ-эффекты веществ-анализаторов (фенамин, амизил, физостигмин), а в дозе 300 мг/кг оказывает определенный синхронизирующий эффект и проявляет антагонизм в отношении действия фенамина и физостигмина.

Фармакокинетика и токсичность Фенотропила

Фенотропил быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 100 %, максимальная концентрация в крови достигается через час. Фенотропил полностью выводится из организма в течение 3 суток; клиренс составляет 6,2 мл/мин/кг. Элиминируется Фенотропил медленнее пирацетама – $T_{1/2}$ составляет 3–5 и 1,8 часа соответственно. Как и пирацетам, Фенотропил не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде. Пирацетам полностью выводится почками, тогда как 40 % Фенотропила выводится с мочой и 60 % – с желчью и потом.

Острую токсичность Фенотропила оценивали на мышах. Регистрацию гибели проводили через 24 часа. ЛД50 препарата, рассчитанная по методике Литчфилда и Уилкоксона, составила 800 (0,796 ÷ 0,803) мг/кг. Сравнивая дозы, в которых Фенотропил проявляет ноотропные свойства (25–100 мг/кг), с его ЛД50, можно заключить, что этот препарат имеет достаточно широкий терапевтический диапазон и низкую токсичность. Терапевтический индекс, вычисленный как отношение терапевтической и токсической дозы, составляет 32 единицы.

Заключение

Фенотропил обладает широким спектром фармакологических эффектов и по целому ряду параметров выгодно отличается от пирацетама. Экспериментальные и клинические исследования [1–3] показывают, что Фенотропил улучшает когнитивные функции, процессы обучения и память, оказывает психостимулирующее, антигипоксическое, анксиолитическое, антиагрессивное, противосудорожное, анальгетическое, антидепрессивное,

вегетостабилизирующее, анорексигенное действие, улучшает мозговое кровообращение, повышает работоспособность и устойчивость к экстремальным воздействиям (табл. 1).

В сравнении с Фенотропилом у пирacetамов значительно меньше противогипоксических эффектов. Он оказывает неустойчивое вегетостабилизирующее действие и незначительный анксиолитический эффект, повышает устойчивость лишь к отдельным экстремальным факторам, не обладает антиастеническим, психостимулирующим, антидепрессивным, противосудорожным, антиагрессивным, анальгетическим и анорексигенным эффектами, не повышает физическую работоспособность.

О существенном преимуществе Фенотропила перед пирacetамом свидетельствуют выявленные как в эксперименте, так и в клинике показатели скорости наступления эффекта и величины действующих доз. Фенотропил действует уже при однократном введении, а курс его применения составляет от 2 недель до 2 месяцев, тогда как эффект пирacetамов наступает только после курса лечения продолжительностью 2–6 месяцев. Суточная доза Фенотропила составляет 0,1–0,3 г, а пирacetамов – 1,2–12 г.

Механизмы реализации эффектов Фенотропила определяются, прежде всего, его нейрометаболитным профилем. Являясь производным пирролидона, Фенотропил имеет сходство с пирролидоновыми ноотропами по механизму действия. Наиболее яркими эффектами пирролидонов являются: повышение уровня АТФ, активация аденилатциклазы, уменьшение активности Na, К-АТФазы, усиление активности синосомальной фосфолипазы А, активация аденилаткиназы, угнетение кортикального выброса пролина, усиление синтеза ядерной РНК в мозге, усиление утилизации глюкозы и др. (табл. 2).

Широкий спектр фармакологической активности и механизм действия Фенотропила служат предпосылками для его клинического применения. Фенотропил показан при нарушениях памяти различного генеза (старение, начальные стадии деменции, ишемия и травмы головного мозга, гипоксия, стресс, интоксикация, утомление, нарушения сна), при церебральной дисфункции у детей с нарушением обучения, при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, в т. ч. в подостром и восстановительном периодах ишемических инсультов. По-

казаниями для применения Фенотропила также являются: дисциркуляторная энцефалопатия и вегетососудистая дистония, травмы, в т. ч. черепно-мозговая, интоксикации, судорожные состояния, головокружения, синдром гиперактивности с нарушением внимания, неврозы и неврозоподобные состояния, астения, депрессия, алкоголизм (купирование абстинентного синдрома, протрезвляющее действие), ожирение.

Фенотропил могут использовать и здоровые люди для подкрепления умственной и физической активности, повышения устойчивости и уровня жизнедеятельности при экстремальных воздействиях (стресс, гипоксия, интоксикация, нарушения сна, травмы, физические и умственные перегрузки, переутомление, постоянное охлаждение, обездвиженность, болевые синдромы).

Таким образом, Фенотропил является ноотропом нового поколения с уникальным спектром нейропсихотропных эффектов и механизмов действия. Применение Фенотропила в медицинской практике может значительно повысить эффективность лечения и поставить на новый уровень качество жизни пациентов с патологией ЦНС.

РЕФЕРАТ

Спектр фармакологических эффектов Фенотропила

Фенотропил относится к группе ноотропов, семейству производных пирролидона, в которое входит такой препарат, как пирacetам. В отличие от своих предшественников Фенотропил характеризуется чрезвычайно широким спектром фармакологических и терапевтических эффектов. Фенотропил улучшает когнитивные функции, процессы обучения и памяти, обладает антигипоксиче-

ским, анксиолитическим, психостимулирующим, противосудорожным, анальгетическим действием, повышает работоспособность и устойчивость к экстремальным воздействиям, превосходя во многих отношениях пирacetам. Все эти качества позволяют рекомендовать Фенотропил как для лечения больных с поражениями ЦНС, так и для повышения устойчивости и уровня жизнедеятельности здоровых людей в экстремальных ситуациях [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирacetам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2. № 6. С. 178–184.
2. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил / Тезисы докладов XI РНК "Человек и лекарство", М., 2004, С. 70.
3. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил / Тезисы докладов XI РНК "Человек и лекарство", М., 2004. С. 70–71.
4. Воронина Т.А., Середин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Эксперим. и клин. фармакология. 1998. Т. 61. № 4. С. 3–9.
5. Материалы I Всероссийской телеконференции "Нейрометаболическая терапия: достижения современной фармакологии". М., 2004. 18 с.