

Взаимодействие нейроцитопротекторов

(особенности фармакодинамики препаратов при проведении интенсивной терапии)

В. В. Афанасьев

**Кафедра скорой помощи СЗГУ имени И.И. Мечникова
Отдел ангионеврологии ФЦСКЭ им В.А. Алмазова**

Тверь, 2014



Что следует понимать?

Нейропротекция: \neq Нейропротекторы:

Своевременное и направленное воздействие на системном и локальном уровнях, на факторы патогенеза, нарушающие гомеостаз.

С. А. Румянцева, 2000

Нейротропные, центральнодействующие препараты с метаболическим компонентом действия, способные снижать интенсивность патохимических реакций гипоксии.

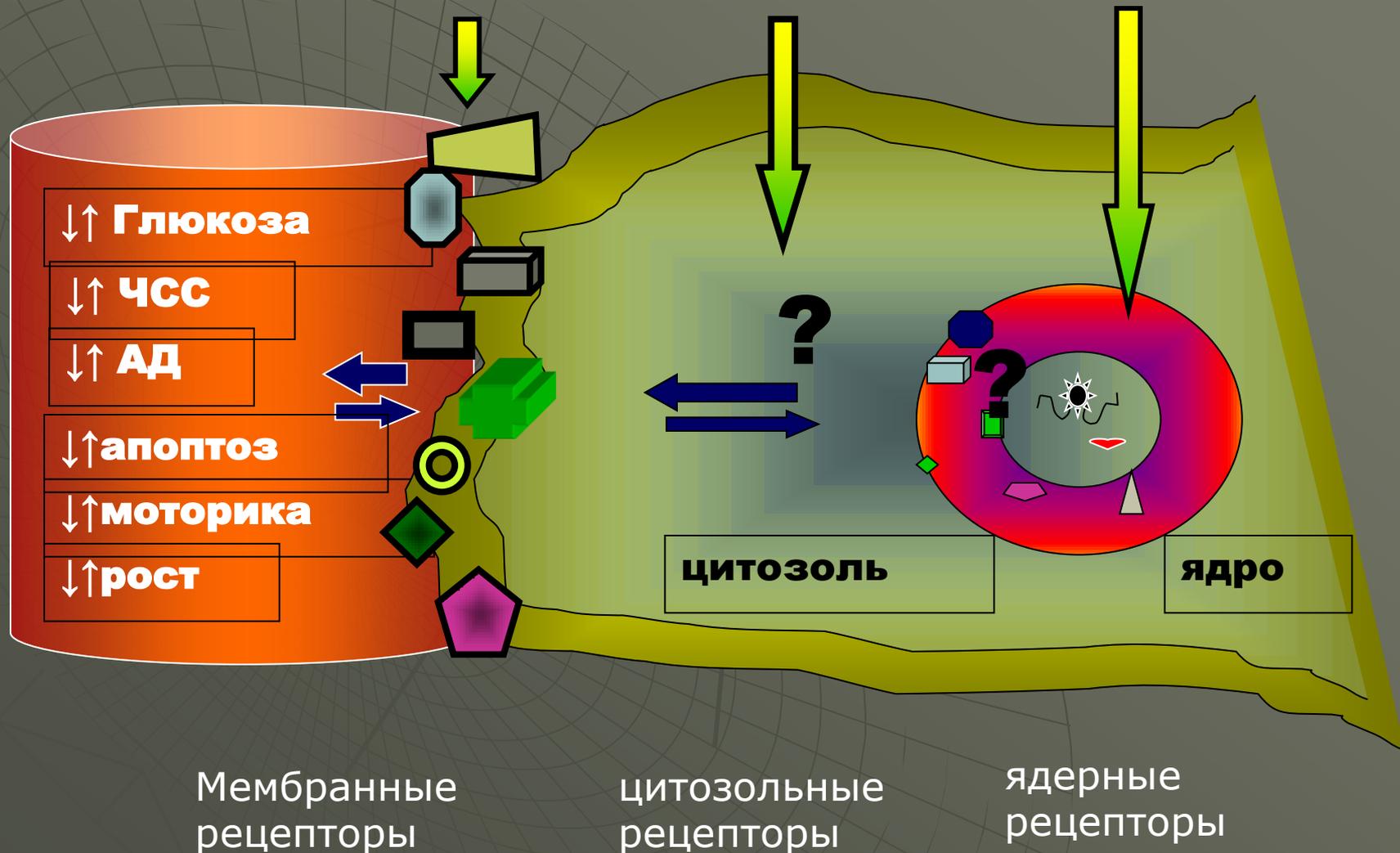
В. В. Афанасьев, 2000

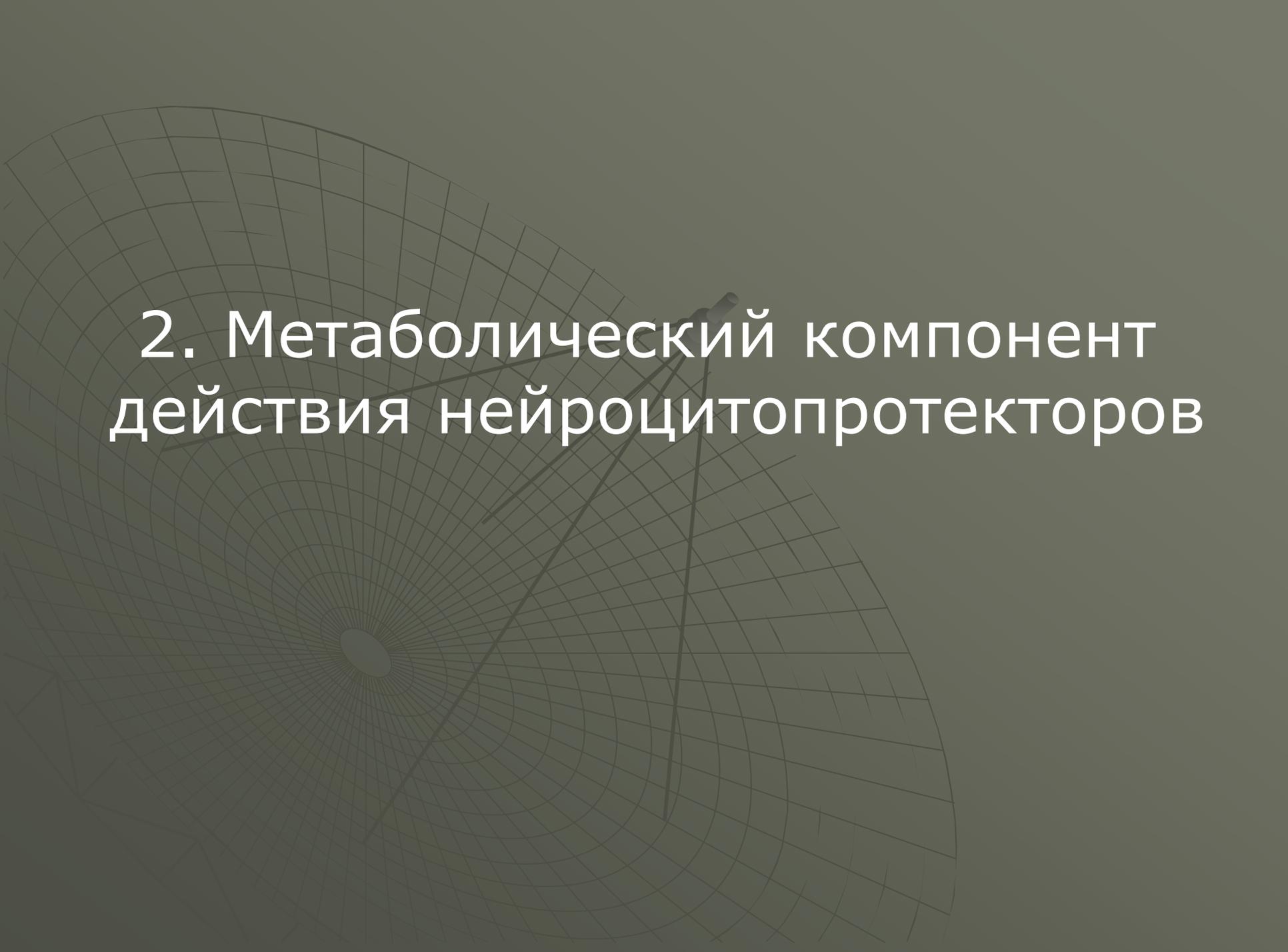


1. Рецепторный компонент действия нейроцитопротекторов

Как на самом деле

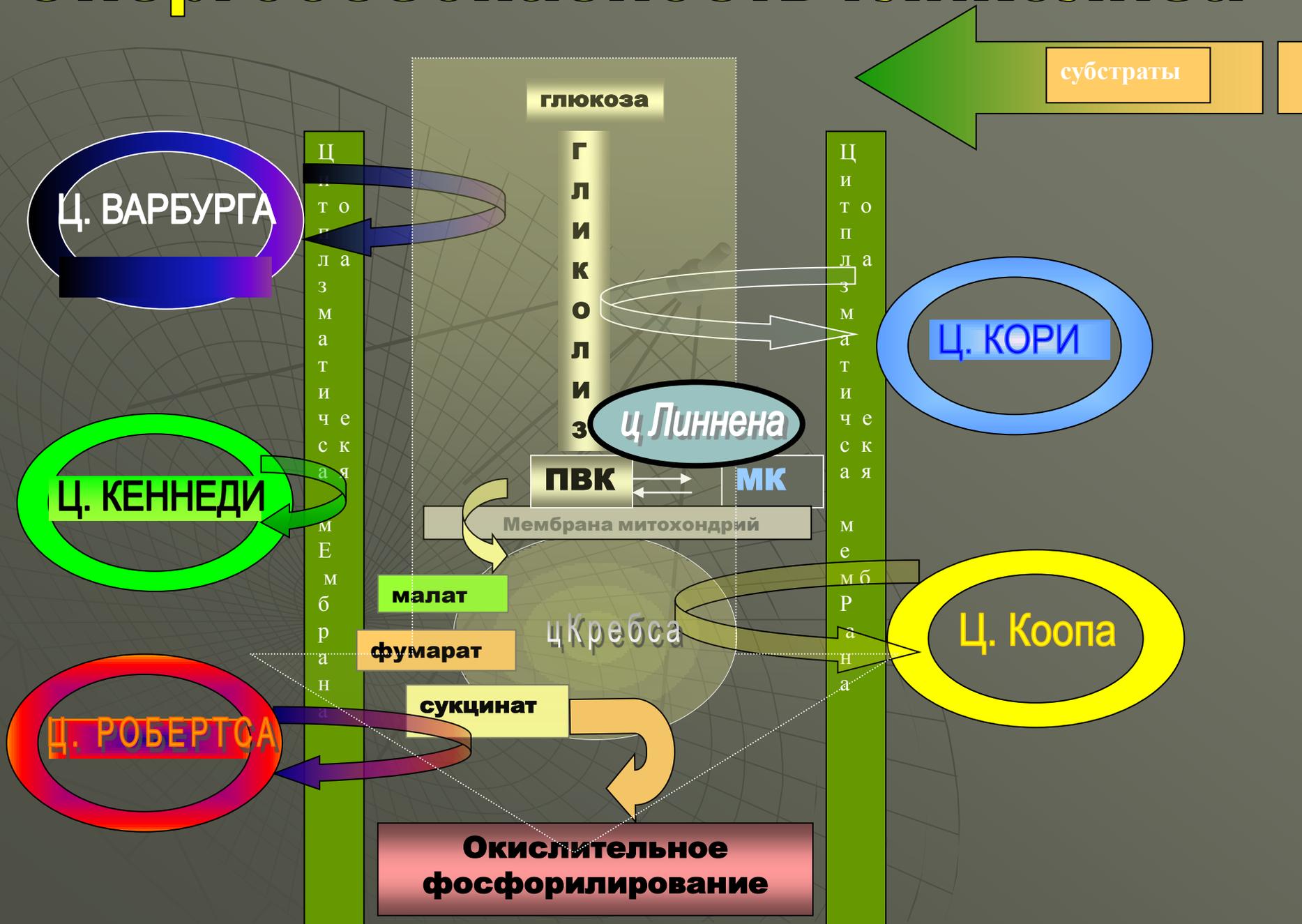
1. Все лекарственные препараты действуют на клетки, ткани и органы через рецепторные системы.





2. Метаболический компонент действия нейроцитопротекторов

Энергобезопасность гликолиза



Цитопротекторы

С преимущественно
метаболической активностью

С преимущественно
нейротропной активностью

умеренной

выраженной

Все препараты действуют
на энергетические системы клеток,
однако, метаболитропные средства
оказывают меньшее действие на
ФУС

эзофосфина

таурин

энергостим

тиотриазолин

цитохром С

цераксон

Области успешного применения ИЦТ в клинической практике

акушерство (ОРИТ)

Гестозы: **актовегин** (Репина М.А., 1985;) **ИТ:** Бычков И.В., 2010)
ГН: **цитофлавин** (Рогаткин, 2009) **креатиносфат** (Белова Ю.Н., 2010)

кардиореанимация

ОИМ: **актовегин** (Boyarkin, et al, 1977)
ХСН: **цитофлавин, глиатилин** (Афанасьев В.В., Лукьянова, 2006)

анестезиология

Анестезиологическое пособие у б-х высокого риска
реамберин, (Гелис, 2007; Сидоренко, 2007)
солкосерил (Колесниченко И.И. и соавт, 1977);
Профилактика постнаркозной когнитивной дисфункции **глиатилин, цитофлавин** (Овезов А.М, 2010).

нейрореанимация

ИИ: **актовегин, глиатилин, мексидол, цитофлавин, цераксон** (Суслина З.Н., Скоромец А.А, Одинак М.М, Скворцова В.И, Румянцева С.А., Баранцевич Е.Р., Силина Е.Л., Дзяк Л.А., Афанасьев В.В., Климанцев С.А, 1999 – 2012).

ГИ и САК: **цитофлавин, НИМОДИПИН; нооджерон** профилактика церебральных контрактур (Борисов И.В., 2011)

токсикологическая реанимация

Тяжелые отравления депримирующими средствами
реамберин, цитофлавин, ремаксол (Афанасьев В.В, 1994; Батоциренов Б.В., 1999) Профилактика ментальных нарушений после токсических ком **цераксон, глиатилин, цитофлавин** (Афанасьев В.В, 1994, Лукин В.О.1996)

Инфекции (ОРИТ)

гепатиты **реамберин, цитофлавин, ремаксол** (Сологуб Т.В., 2000 – 2010)

Почему же они:

-не работают

или

- работают плохо

или

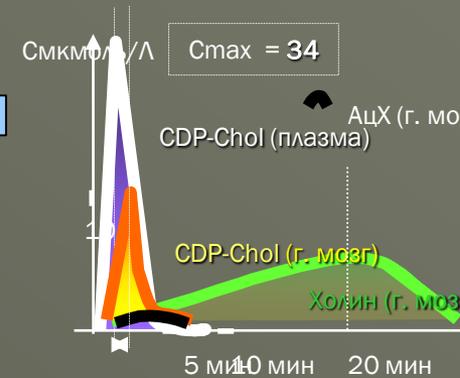
*- работают не так как о них
говорят медпредставители?*

Факторы, определяющие неэффективность взаимодействия

1. Векторы неблагоприятного действия предшествующих препаратов и ингредиентов комбинации (фармакодинамическое взаимодействие)



2. Изменение концентраций ингредиентов комбинации во времени и последовательность назначения (фармакокинетическое взаимодействие)



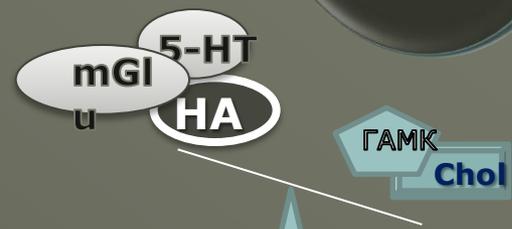
3. Изменение фармакодинамики и фармакокинетики в результате заболевания



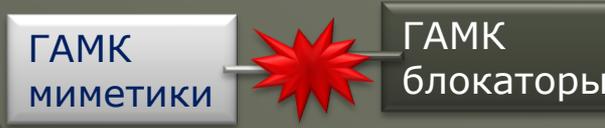
Что мешает? (вопросы для обсуждения)



Румянцева С.А., Свищева С.П., 2009, 20



Snyder., et a.2012



(Афанасьев В.В., Румянцева С.А. 2012)



$A + B = ?$
 $B + A = ?$

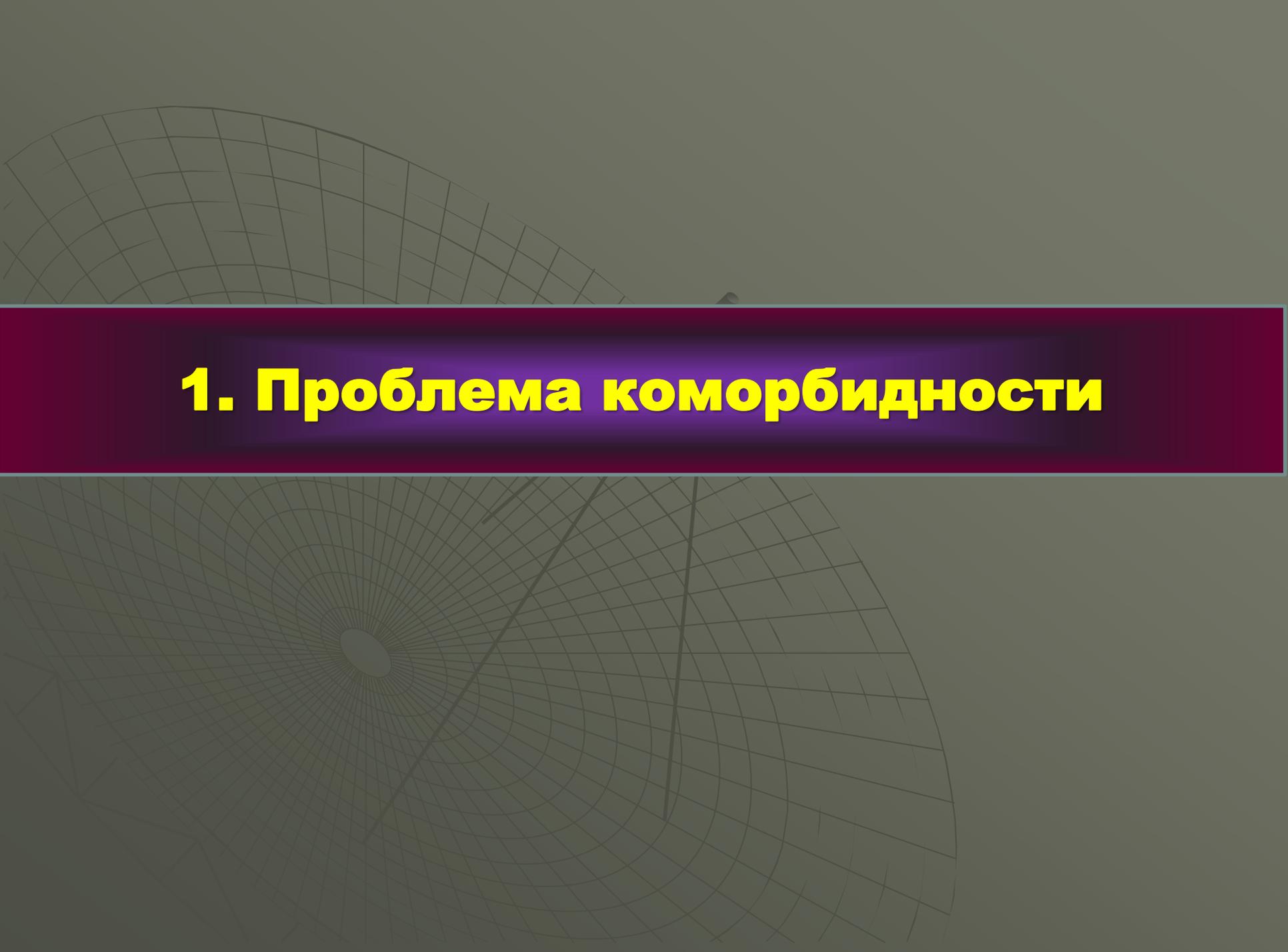
1. Коморбидность

2. Невозможность оценивать изменения в рецепторных (медиаторных) системах

3. Применение нерациональных комбинаций с препаратами других фармакологических групп

4. Не ясность в выборе метаболотропных средств

5. Не использование кинетических характеристик в выборе последовательности назначения препаратов

A wireframe sphere is visible in the background, rendered in a light gray color against a dark gray background. The sphere is composed of a grid of lines forming a grid of squares and circles, creating a 3D effect. The sphere is positioned in the lower-left quadrant of the slide.

1. Проблема коморбидности

**Дискоординированная
родовая деятельность**

Несоответствие: **Перерастяжение**
родовые пути/головка **матки**

**Усугубление
клинической
картины;**



Причины неудач терапии: фармакодинамическое взаимодействие

Б-ная 32 лет, вес 52 кг; 1-я беременность, 33 недели (последний семестр на сохранении). При обследовании (ультрасонография, лаб) – подозрение на РДС плода (амниоцентез: соотношение лецитин/сфингомиелин 1,4 (N = 2, вероятность РДС 50%). Повышение тонуса матки, без раскрытия зева.

Назначены: гексопреналин 50 мкг на 500 Г (5%) [40 кап/мин] + $MgSO_4$ (2,5 г в/в) с (+) эффектом ч/з несколько мин.

Ч/з 10 мин: головная боль, тремор, возбуждение, тошнота, гипергидроз, одышка (20/мин). АД = 160/80 мм.рт.ст; ЧСС = 100/мин; КОС: $pO_2 = 90$; $pCO_2 = 35$; BE = - 6; pH = 7.330; K = 4.1 ммоль/л; глюкоза 8,2.

Назначены: реамберин 500 мл в/в; пропранолол 40 мг внутрь;

Ч/з 15 мин: ↑ симптомов (АД = 155/100; ЧСС = 95; ЧД = 12/мин; гипоксемия), онемение в правой половине тела, вязкая речь.

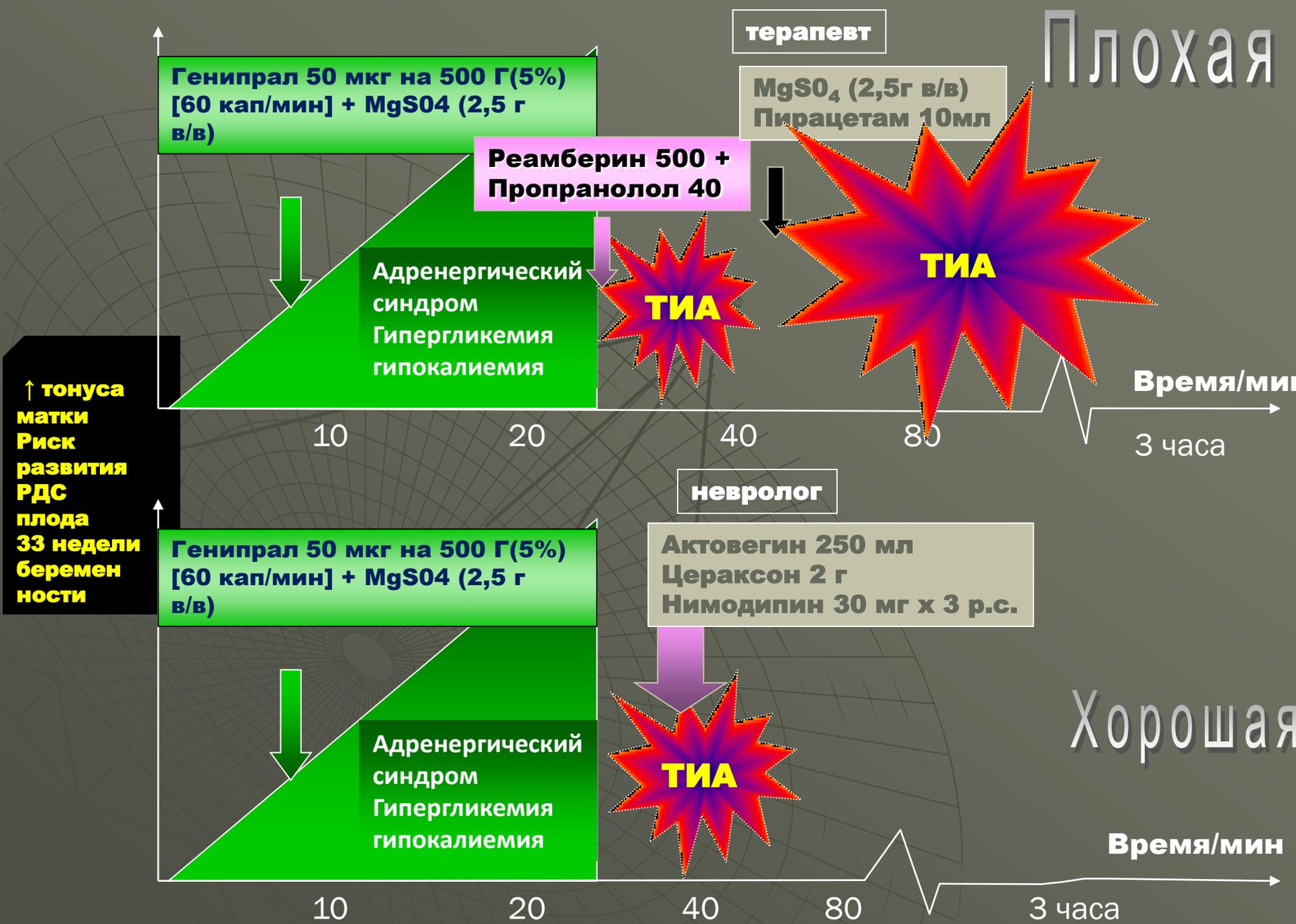
Назначены: $MgSO_4$ (2,5 г в/в); парацетам 10 мл в/в, консультация невролога

НАЗНАЧЕНИЯ НЕВРОЛОГА:

Актовегин 250 мл + цераксон 2 г + нимодипин внутрь по 30 мг x 3 р.д.

В/в доза генипрала снижена вдвое, отменены: реамберин, $MgSO_4$.

Ч/з 3 ч АД = 160/90 мм.рт.ст; ЧСС = 100/мин



Объяснение эффектов

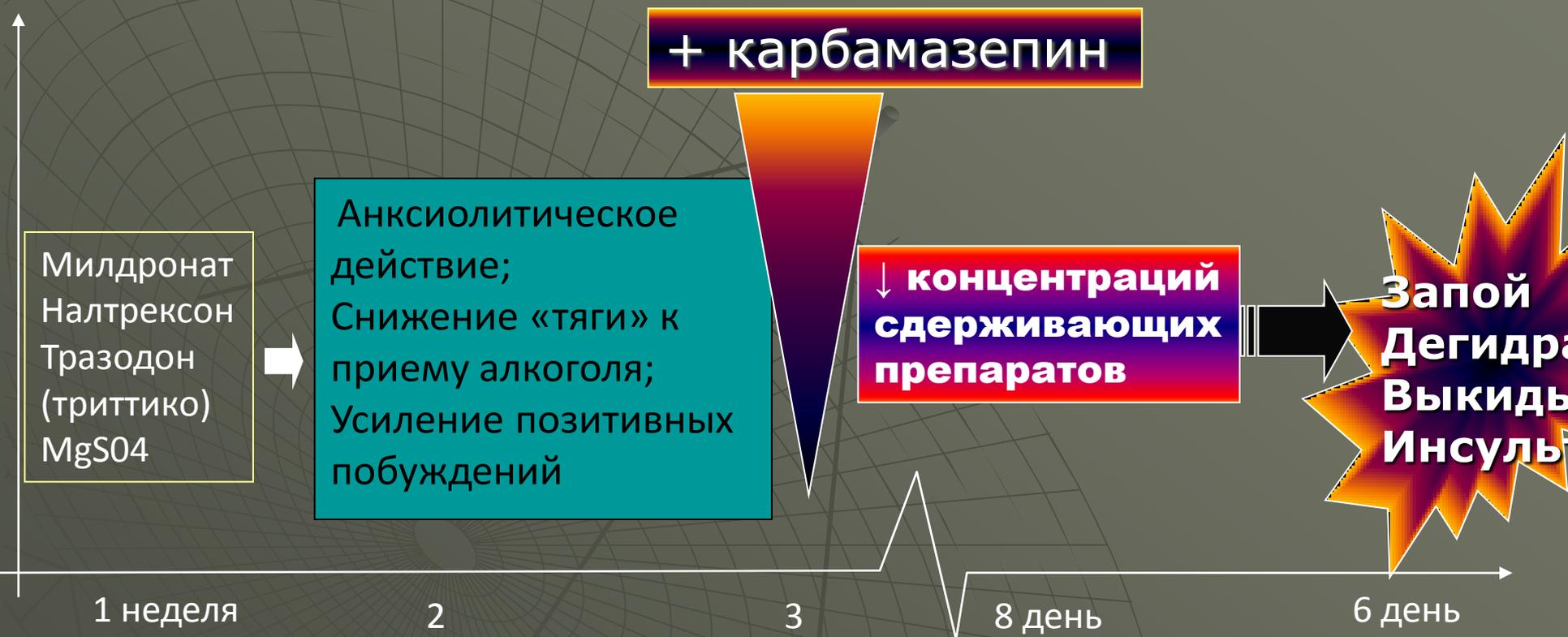


- ◆ Исходная доза токолитика на массу тела больной, - большая (25 мкг)
- ◆ Неверное назначение MgSO4 (2,5 г в/в). Нужно:
Дн = 1,5 – 2 г + Дп = 1,5 – 2 г/ч (через инфузомат) под контролем ЧД (не менее 12) и глубоких рефлексов.
- ◆ Неверно выбран реамберин в качестве антигипоксанта.
рК генипрала и рК реамберина ЩЕЛОЧНЫЕ.
Это означает, что реамберин усиливал действие генипрала и усугублял адренергический синдром, ацидоз, гипокалиемию и гипергликемию.
- ◆ Пропранол является конкурентным антагонистом генипрала, при этом создает риск рецидива гипертонуса матки, повышает АДдиас. и вызывает неблагоприятные гемодинамические изменения, которые, в итоге, привели к ишемии мозга.
- ◆ Неверно выбраны средства лечения ишемии. С учетом анамнеза (высокий риск развития РДС плода) и неблагоприятного воздействия предшествующей фармакотерапии на фето-плацентарный кровоток НЕОБХОДИМО:
 - создать коэргичную комбинацию токолитиков, за счет чего снизить из дозы;
 - выбрать антигипоксанта, влияющий на созревание гиалиновых мембран;
 - обеспечить субстаную питающую перфузию для матери и плода

КОМБИНАЦИЯ АКТОВЕГИНА, ЦЕРАКСОНА И НИМОДИПИНА ОТВЕЧАЕТ ЭТИМ УСЛОВИЯМ.

Причины неудач терапии: фармакокинетическое взаимодействие

Больная В 35 лет (беременность 18 недель); умеренно пьющая.



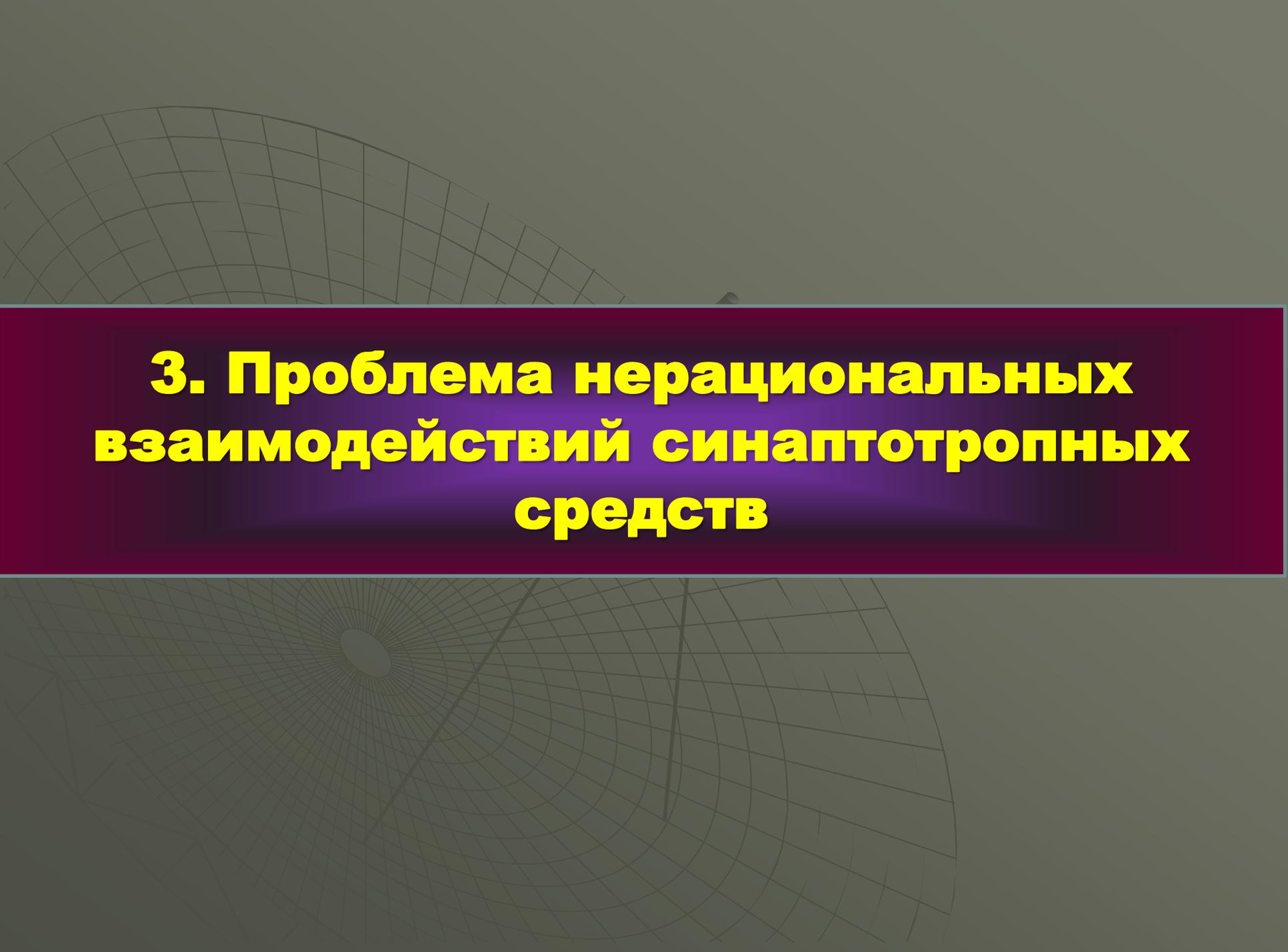
Развитие запоя и ААС после назначения карбамазепина больному Д, 43 лет. В анамнезе ТИА. Запой спровоцирован усилением микросомальной индукции р-450

The background features a dark gray grid pattern that is distorted by a perspective effect, creating a sense of depth. A central circular element, possibly a lens or a focal point, is visible in the lower-left quadrant. The overall aesthetic is technical and scientific.

2. Проблема медиаторных сдвигов

Схема главных векторов фармакодинамики

функция МС		ЦНС	АД	ЧСС	ОПС	Тонус бронхов	Тонус полых органов	Агонисты	Антагонисты
ХРС	М	↓	↓	↓	↓	↑	↑	Глиатлин	Атропин
	Н	↑	↑	↑	↑	↕	↑	Цититон	Пентамин
АРС	α	↓	↑	↓	↑	↑	↑	Мезатон	Празозин
	β	↑	↕	↑	↓	↓	↓	Изадрин	Обзидан
ГРС	H1	↑	↕	↑	↑	↕	↑	Резерпин	Димедрол
	H2	↕	↕	↑	↓	↑	↑		Ранитидин
ДРС	D1	↑	↑	↑	↓	↓	↓	Парладел	Галоперидол
	D2	↑	↑	↑	↕	↓	↑	Метисергид	Сульпирид
СРС	HT ₁	↑	↓	↑	↓	↓	↑	Буспирон	Тразодон
	HT ₂	↕	↑	↑	↕	↕	↑	ЛСД	Кетансерин
	HT ₃	↕	↓	↕	↑	↕	↑	Триптофан	Ондансетрон
	HT ₄	?	↕	↕	↓	↓	↑	Цизаприд	
ГАМК	А	↓	↓	↕	↕	↕	↓	Мексидол	Цефалоспорины
	Б	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Баклофен	Тубазид
ОРС	μ	↓	↑	↓	↓	↑	↑	Морфин	Налтрексон

The background features a dark gray grid pattern that is slightly curved, suggesting a spherical or hemispherical surface. In the center of the lower half, there is a circular element with a radial pattern of lines emanating from its center, resembling a lens or a focal point.

3. Проблема нерациональных взаимодействий синапсотропных средств

1. **Нерациональный выбор доз**

(мг/кг; мкг/кг/мин)

и режимов назначения

(что за чем и с какой скоростью);

**Так возникает проблема
нерациональной терапии**

фармакодинамические векторы

3. **Нежелательные эффекты**
фармакодинамические векторы

4. **Использование**
несоответствие

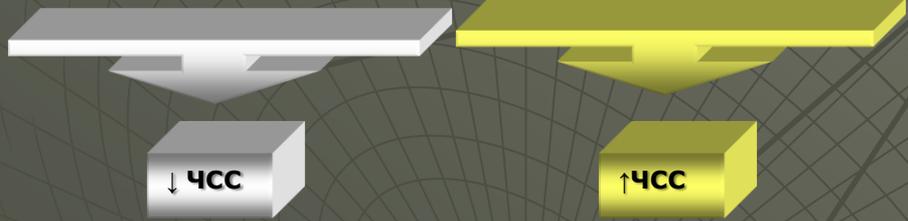
(ацидоз – эритроцитоз – допамин)

Вопросы:
-что такое: векторы
фармакодинамического
взаимодействия?
-что такое рк?

Векторная фармакология

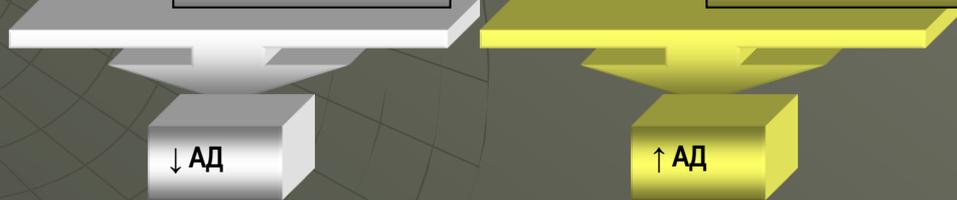
глиатилин	M-холинергическое действие	цитихолин	Адренергическое действие
мезатон	α-1-адренергическое	нимодипин	α-1-адренергическое действие
золпидем	ГАМК-А ергическое	роцефин	ГАМК-А литическое действие
цитофлавин	Пуринергическое действие	налоксон	μ-блокирующее действие
эналаприл	Ангиотензин-2 ₁ -блокирующее действие	эуфиллин	цАМФ-ергическое действие

Вектор «ЧСС»
энап
+ золпидем
+ глиатилин
=
↓↓↓ ЧСС



Вектор «АД»
цизаприд
+ кленбутерол
+ эуфиллин =
↑↑↑ АД

эбрантил	α-1-адренолитическое	Цититон	N-холинергическое действие
нимотоп	Селективное БКК	цизаприд	5-HT ₄ серотонинергическое
клофелин	α-2-адренергическое	кленбутерол	β-2адренергическое действие
пентамин	ганглиолитическое	налоксон	μ-блокирующее действие
MgSO4	Вазодилатирующее (БКК)	Эуфиллин (при атеросклерозе)	цАМФ-ергическое действие



(вектор «электролиты!»)

Гипертонические р-ры

маннитол

Соли дития

Вальпревая к-та

слабительные

↑ Na+

клофелин

азитромицин

пироксикам

эналаприл

пентостатин

↓ Na+

клофелин

азитромицин +
эналаприл +
пентостатин
= ↓↓↓ Na+

↑ K+

адреномиметики

эстрогены

гипогликемианты

NaHCO₃

дигоксин

↓ K+

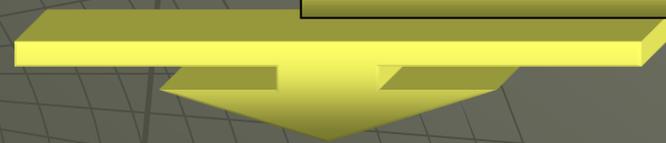
Векторы: «комплекс QRS», «интервал QT»

амиодарон	Блок каналов K^+ , Na^+ и Ca^{2++}
дезопирамид	Удлинение реполяризации
хинидин	Удлинение реполяризации
Флоксацены (грепа)	Удлинение реполяризации
тиоридазин	Удлинение реполяризации
Эритро/кlor итромицины	Удлинение реполяризации
циз	

**Эритромицин
+ антигистамины
= TdP!
Внезапная смерть**

СГ	Холинергическое действие
фенотиазины	α -1-адренергическое действие
ТЦА	Хинидиноподобное действие
В-блокаторы	β -блокаторующее действие
новокаинамид	цАМФ-ергическое действие

**СГ
+ тиоридазин
+ глиатилин
= Мобитц 2!**



**расширение
QRS > 0,12**

**увеличение
QT > 450 -500**



Рассчитывать вектор:

- **цитопротекторной** коэргичности по действию на энергосинтезы, оксидацию, медиаторный баланс и т.д.
- **системной** коэргичности по действию на ССС, тревожность, боль, когнитивные функции и т.д.

-оценить фармакокинетическую совместимость (C_{мах}, pK_a, T_{0,5})

С клиническими проявлениями взаимодействия цитопротекторов мы встречаемся повседневно.



Взаимодействия цитопротекторов различных функциональных классов



Взаимодействия с препаратами других фармакологических групп

Две проблемы, подчиняющиеся одним законам.

фармакодинамическим

фармакокинетическим

кинетики фармакологического действия

ослабление действия

усиление действия

Неожиданные виды действия

Цитопротекторы

С преимущественно
метаболической активностью

С преимущественно
нейротропной активностью

умеренной

выраженной

Все препараты действуют
на энергетические системы клеток,
однако, метаболитропные средства
оказывают меньшее действие на
ФУС

эзофосфина

таурин

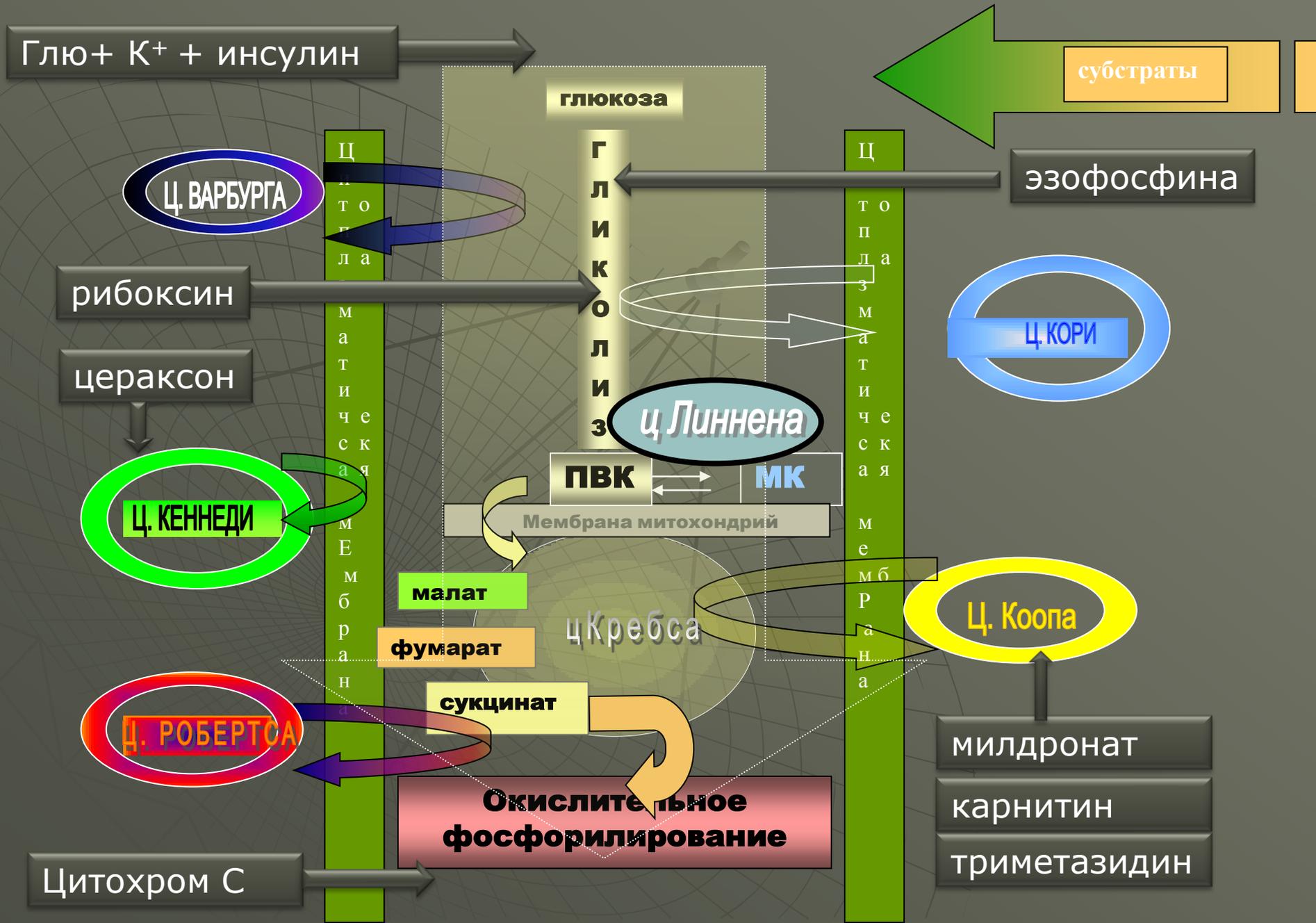
энергостим

тиотриазолин

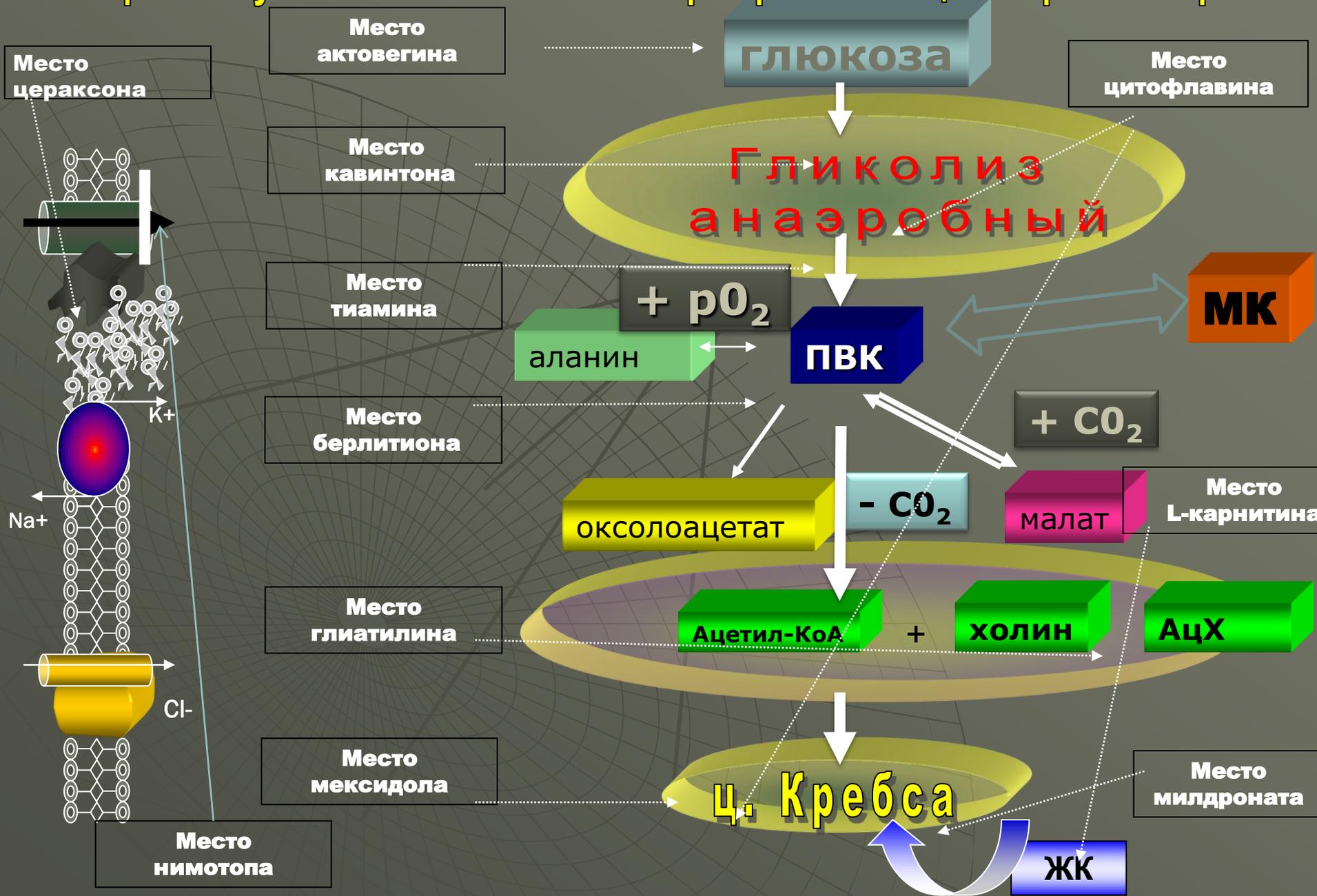
цитохром С

цераксон

Промежуточный обмен и метаболотропные цитопротекторы



Промежуточный обмен и нейротропные цитопротекторы





**Метаболотропные цитопротекторы
и
взаимодействия препаратов
других групп
с ними**

Сравнительная

1. Противогипоксическая активность при ИМ

Милдронат > триметазидин = ранолазин (Цит. Семиголовский Н.Ю., 1998)

2. Усиления эффекта при ИМ

Милдронат > ранолазин (Цит. Yayashi., 2000)

3. Эффективность при ИМ

Милдронат > > триметазидин

4. Эффективность при «легочном сердце»

Милдронат > > триметазидин > ранолазин (Цит. Yayashi., 2000)

5. Действие при длительной экспозиции (↑ ↑ СЖК)

Милдронат (да) триметазидин (нет) ранолазин (нет)

(Цит. Кальвинш, 2008; Yayashi., 2000)

6. Действие на Q-T и СУРЗА4

Милдронат (нет) триметазидин (+) ранолазин (+)

(Цит. Кальвинш, 2008; Yayashi., 2000)

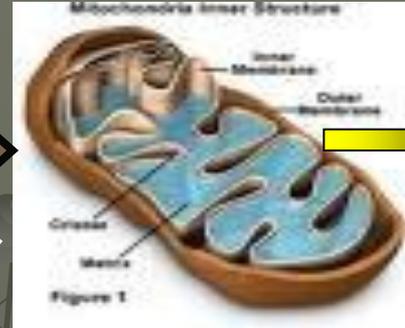
А. К механизму действия милдроната

МИЛДРОНАТ

- ↓ **γ-бутиробетаин гидроксилазы**
- ↓ **КАРНИТИНА**
- ↓ **ТРАНСПОРТА ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ АМИНОКИСЛОТ**
- ↓ **АЦИЛКАРНИТИНА**
- ↓ **АЦИЛК_o-А**

↓ (-)

карнитиновый челнок



Окисление жирных кислот в гликолизе

Важные особенности действия

↑ синтеза 2,3-дифосфолицерата в эритроцитах

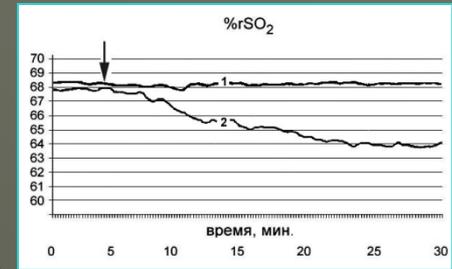


↑ отдачи кислорода тканям.

Снижение синтеза метгемоглобинредуктазы



↓ содержания метгемоглобина в эритроцитах



Цит: Сальников В.Н., соавт, 200

Цит: Маркова И.В., соавт, 199

Другие свойства, выделяющие милдронат среди ингибиторов p-FOX – рецепторная активность

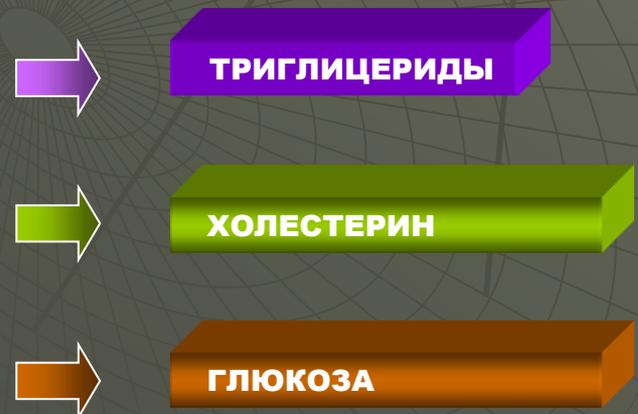
гексокиназа

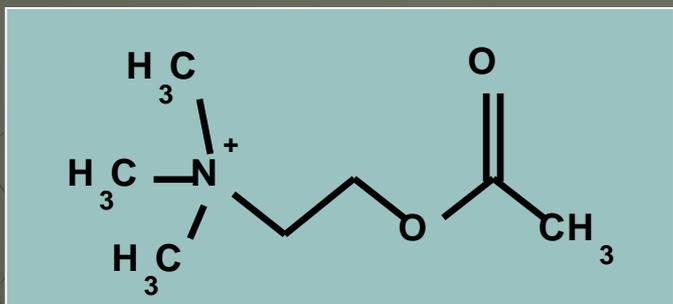
пируватдегидрог.



Риск жирового гепатоза
↑ триглицеридов плазмы крови
↓ эндогенного карнитина

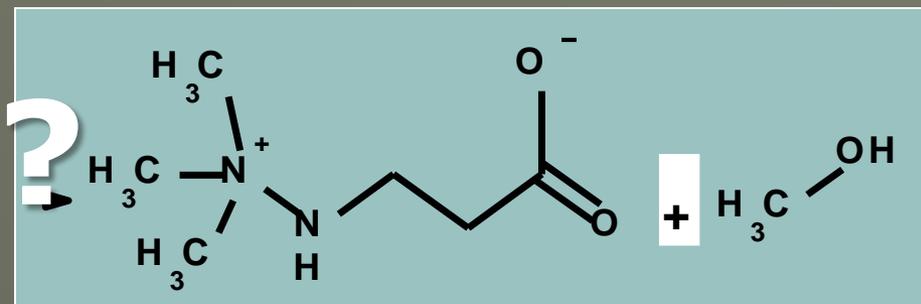
Жирные кислоты





ацетилхолин

=



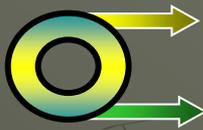
милдронат

Вывод:

- предшественники синтеза АцХ (**глиатилин**)
- холинсенсibiliзирующие средства (**мильгамма, тиогамма**);
- холиномиметики (**ацеклидин**);
- антихолинэстеразные средства (**прозерин**);
- пресинаптические транспортеры АцХ (**церебролизин**);

Почему милдронат может работать хорошо или плохо?
(фармакодинамические взаимодействия)

**"Друзья" и "враги"
милдроната.**



«ДРУЗЬЯ» (усиление метаболотропной активности)

Обязательно назначить НА

Милдр

Милдронат

Милдронат + **цитофлавин**

Милдронат + **мексидол**

Милдронат + **панангин**

Милдронат + **кавинтон**

Милдронат + **берлитион**

обмен
(энергообраще

Милдронат + **нимодипин**

Милдронат + **нитроглицерин**

Милдронат + **фентоламин**

**вектор усиления
гипотензивного действия
(опасность гипотензии)**

РЕЗЮМЕ:

Г(5) [теплая] +

панангин (10 -20 мл на 70 кг м.т.) +

**ЦИТОФЛАВИН (10 – 20 мл
[РЕАМБЕРИН 500 сс]) +**

**тиамин (200 – 300 мг)
пиридоксин (100 мг)**

**милдронат +
никотинамид +
берлитион**

**Дн = 90к/мин
+
Дл = 30 к/мин**

0

5

10

15

20

30 (Т0,5 никотинами,

Контроль: рН, ВЕ, рСО2

Резюме. Сочетания с препаратами других групп

Безопасные взаимодействия:

Церебролизин
Нальбуфин
Цитофлавин
Мексидол
Эссенциале
Цитиколин
Ремаксол
Рибоксин
Транквилизаторы
Тразодон
Прилаты и сартаны
Тиамин
Перфторан
Пиридоксин
Оротаты
Никотинамид
Экстракты стимуляторов (для спорта и т.д.)

Требующие контроля (ЭКГ и т.д.):

Актовегин
Холиномиметики
Реланиум
Нимодипин
Вазодилататоры
α-адреноблокаторы
Рибоксин более 1 г
Карбамазепин

Способные вызывать НПР:

СГ
Эуфиллин
Тотальные блокаторы ФДЭ
Индукторы Р-450

Что важно понимать при назначении метаболитов в комбинациях с другими препаратами

1

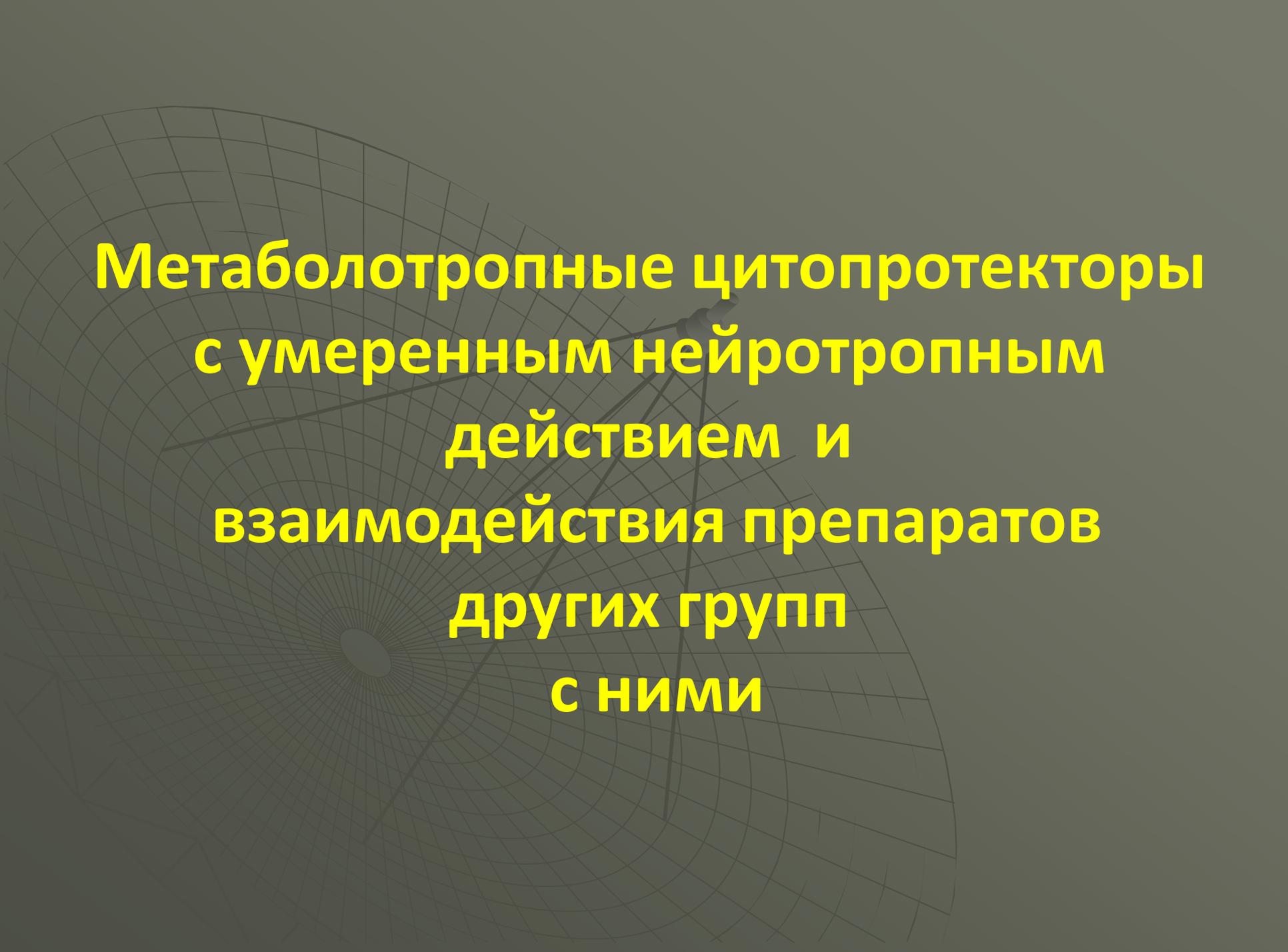
- «Метаболиты» – препараты, предназначенные для длительной терапии, т.к для их действия характерна кинетика фармакологического роста.

2

- «Метаболиты» целесообразно использовать с другими препаратами, имеющими общие точки соприкосновения (милдронат + сукцинаты).

3

- Действие «метаболитов» может быть усилено, или ослаблено одновременным назначением препаратов других фармакологических групп (мексидол + антибиотики; цитофлавин +



**Метаболотропные цитопротекторы
с умеренным нейротропным
действием и
взаимодействия препаратов
других групп
с ними**

Б. СУКЦИНАТЫ



ЭТО
НЕ СТИМУЛЯТОРЫ
И ОНИ ОТЛИЧАЮТСЯ ДРУГ
ОТ ДРУГА!!!

РЕАМБЕРИН
ЦИТОФЛАВИН
РЕМАКСОЛ
МЕКСИДОЛ
ЭНЕРГОСТИМ

Синапсотропные средства, увеличивающие производительность гликолиза и цикла Кребса

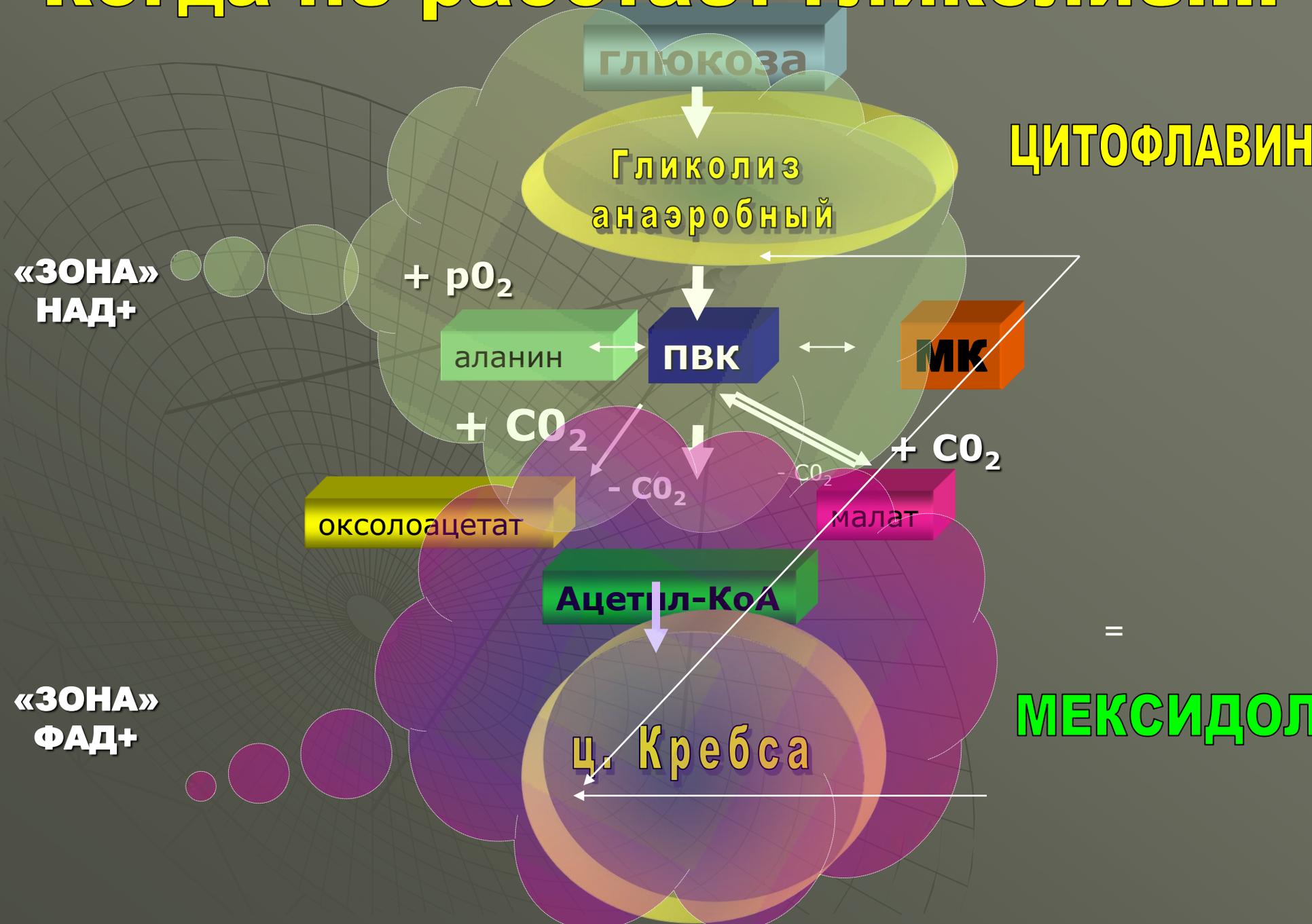
1. Сукцинатсодержащие средства
(комбинированные сукцинаты)
цитофлавин, мексидол, реамберин, ремаксол

2. Сукцинатобразующие средства
мафусол, конфурмин, полиоксифумарин

3. Стимуляторы анаэробного гликолиза
рибоксин

4. Усиливающие потребление глюкозы
(различными механизмами).
церебролизин, актовегин, солкосерил

Когда не работает гликолиз....



...«еще раз про любовь».. **ЦИТОФЛАВИН**

Рибофлавин
Янтарная кислота
Рибоксин
Никотин
N-метил

**Трансмембранный
переносчик
ингредиентов
цитофлавина-
метилглюкамин**



комбинированный
в формуле которого учтены
недостающие другим сукцинатам эквиваленты

Ингредиенты цитофлавина оказывают однонаправленное действие через рецепторные системы и ферментные комплексы

Фармакологический портрет цитофлавина

- ◆ **Синаптотропное аденозинергическое действие через А-1, А-2а, А-2в, А-3;**
- ◆ **Увеличение противовоспалительного цитокинового пула;**
- ◆ **Метаболотропное действие (растормаживание гликолиза + усиление фосфорилирования).**

(силу всех видов действия мы можем увеличить)

Взаимосвязь аденозин- и цитокинергических систем

↑ A1

↑ A2

↑ A2

↑ A3

**Цитофлавин –
противовоспалительный
противогипоксический препарат
антиоксидантными свойствами
(хотя и непрямыми)**

D4, ↑ седации

(Rogachev, 2006, Yang, 2008)

**Действие A3 рецептора
нужно устранять циклофероном**

↑ ЦОГ (PgE2 и PgD2),
AцXR, (2008)

**Не
хорошо!**

Необходимы
добавления!

↑ **CCR2**, ↓ воспаление,
↑ AцXR, ↑ D2R (Rogachev, 2006, Saho, 2007, ...)

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

Цитофлавин может служить «подстилкой» метаболической для многих лекарственных препаратов, применяемых в различных областях клинической медицины.

- ишемиче

- синдром

- острые (

- угарным

- профила

- перитон

- скелетн

- гипотен

- ЧМТ;

- хрониче

- эндоген

- гепатиты

- ожоговая болезн

- нейроинфекции;

- вирусные гепатиты тяжелой

- бронхиты, пневмонии, абсцессы и

- острая инфекционная деструкция легких,

- интенсивная терапия недоношенных новорожден

- ишемией 2-й и 3-й степени;

- острая алкогольная патология тяжелой степени;

- в целях детоксикации при проведении многокомпонентной химиотерапии

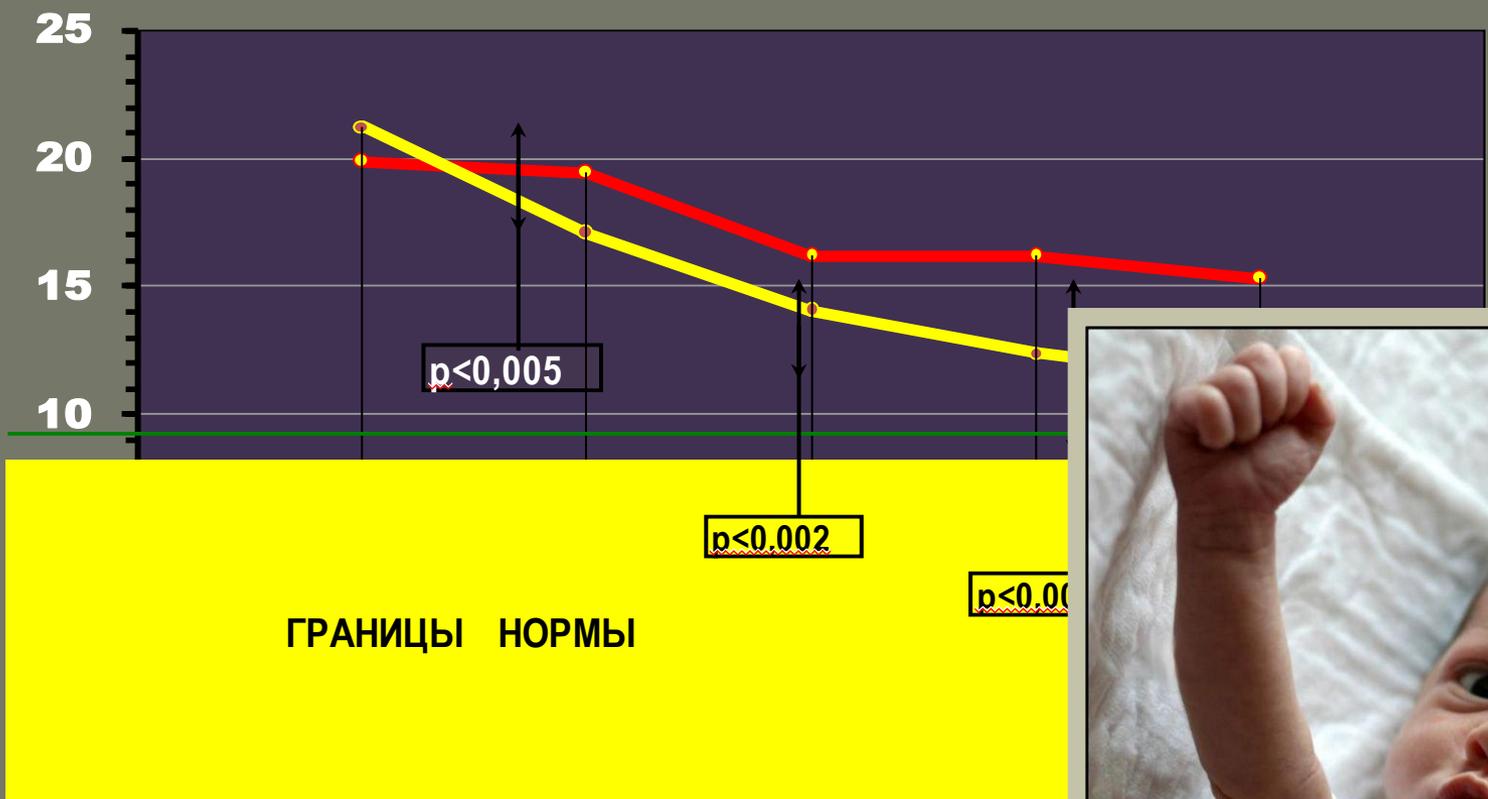
ной

терапии

Динамика сывороточных уровней нейроспецифической энтолазы (NSE) у недоношенных новорожденных

NSE, нг/м

—●— Контрольная группа —●— Цитофлавин



Фармакологический портрет МЕКСИДОЛА

1. Синтез ГАМК и
сенсibilизация
ГАМК-А-рецепторов;

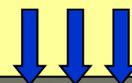
ГАМК-А миметики



ГАМК-В миметики



ГАМК-А блокаторы



2. Сенсibilизация ХРС;

Холинергические
средства



3. ↑ полярных фракций
фосфолипидов
(Фосфатидилсерина;
Фосфатидилинозитола)

Липидергические
средства



Препараты,
действующие преимущественно на промежуточный обмен.

цитохллавин →

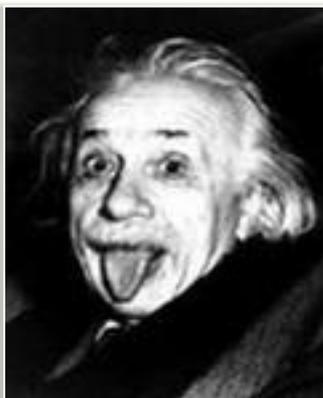


Энергопродуцирующий пуриномиметик с антиоксидантным эффектом

мексидол —

У мексидола много дженериков они имеют отличия от базового препарата

Антиоксидантный и энергопродуцирующий препарат с умеренным ГАМК-А миметическим эффектом



Почему

Реамберин
Цитофлавин
Мексидол

могут плохо
работать,
или

вызывать необъяснимые
побочные эффекты?

Рубенс или Пикассо?



ЦИТОФЛАВИН

ЦИТОФЛАВИН

Инсульт
ЧМТ
Реабилитация
ЕТОН
УКД

Лекарственный «фон»
предшествующей терапии

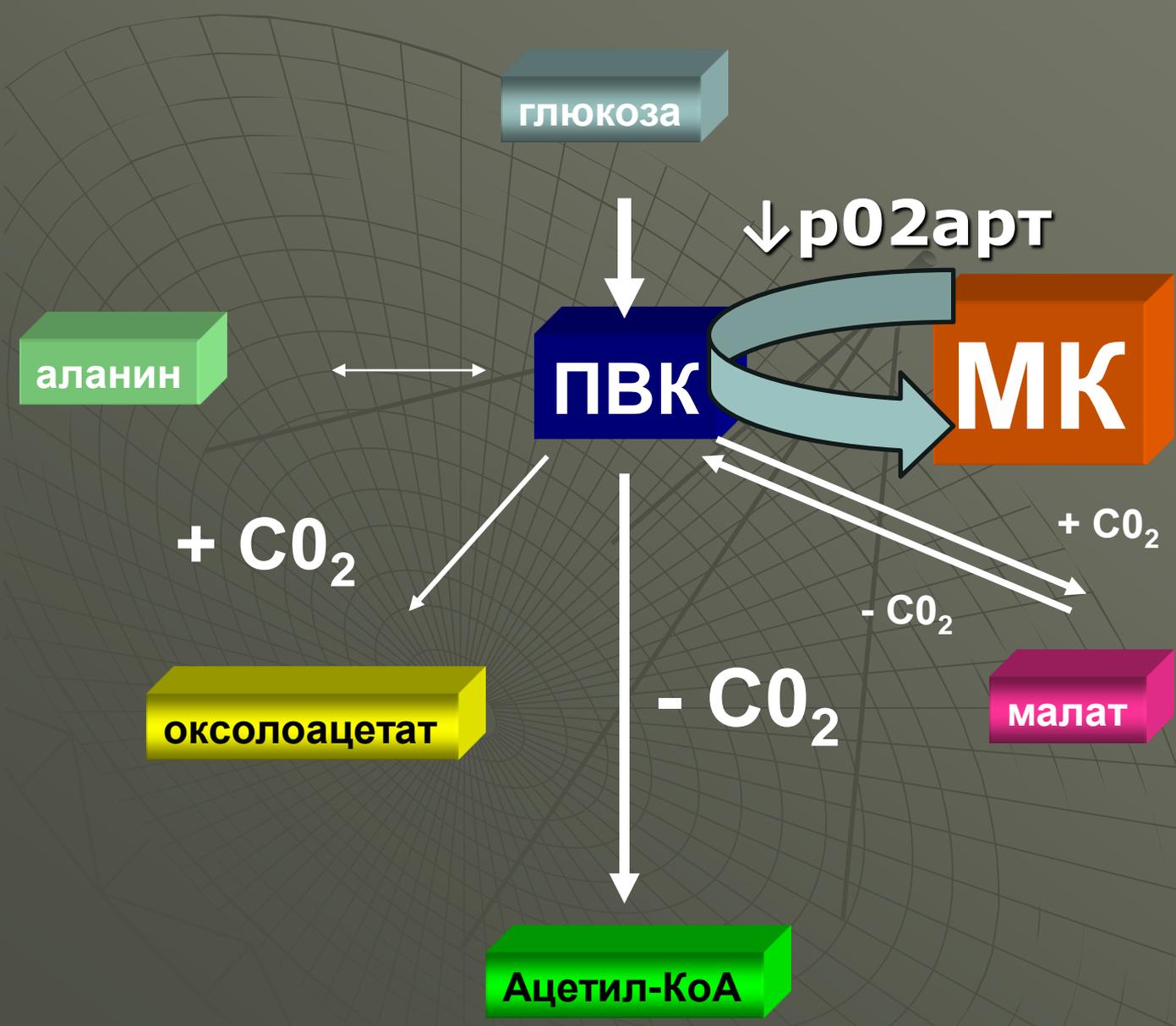
Престариум
Конкор
Гипотиазид
Аторвастатин
Тромбоасс
Триметазидин
Глибурид

Гипертензия
Диабет
Ожирение
Энцефалопатия
Гепатит
И т.д.

Особенности заболеваний,
влияющие на действие препаратов

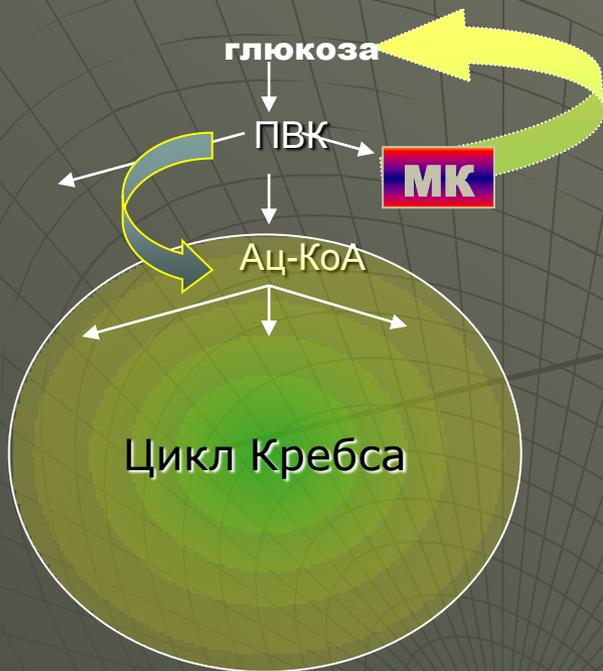
Алкоголизм
Дегидратация
Гипопротеинемия
Гепатит
И т.д.

Условия для оптимальной работы сукцинатов



Усиление биотрансформации ПВК – способ управления силой действия сукцинатов и их комбинаций

Секреты цитофлавина



Условия для оптимальной работы препарата:



- В-1; В-6;
- берлитион (ТК-та)
- калий
- рибоксин
- рO₂ арт

Для повышения аффинности рибоксина и обеспечения оптимальных условий для действия цитофлавина, необходимо назначение глюкозы!

«Идеальные» условия, обеспечивающие силу действия цитофлавина

Г(5) [теплая] +

рибоксин (200 – 600 мг на 70 кг м.т.) +

панангин (10 -20 мл на 70 кг м.т.) +

цитофлавин (10 – 20 мл) +

тиамин (200 – 300 мг)
пиридоксин (100 мг)
берлитион (300 мг)

Дн = 90к/мин
+

Дп = 30 к/мин

0

5

10

15

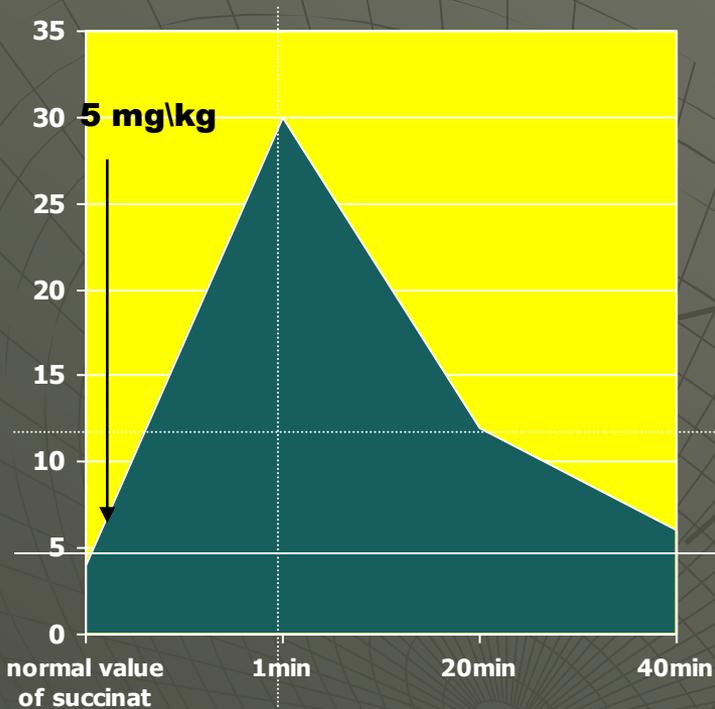
20

ГЛИАТИЛИН
МИЛДРОНАТ
ЭЛКАР

Контроль: рН, ВЕ, рСО₂

Особенности фармакокинетики

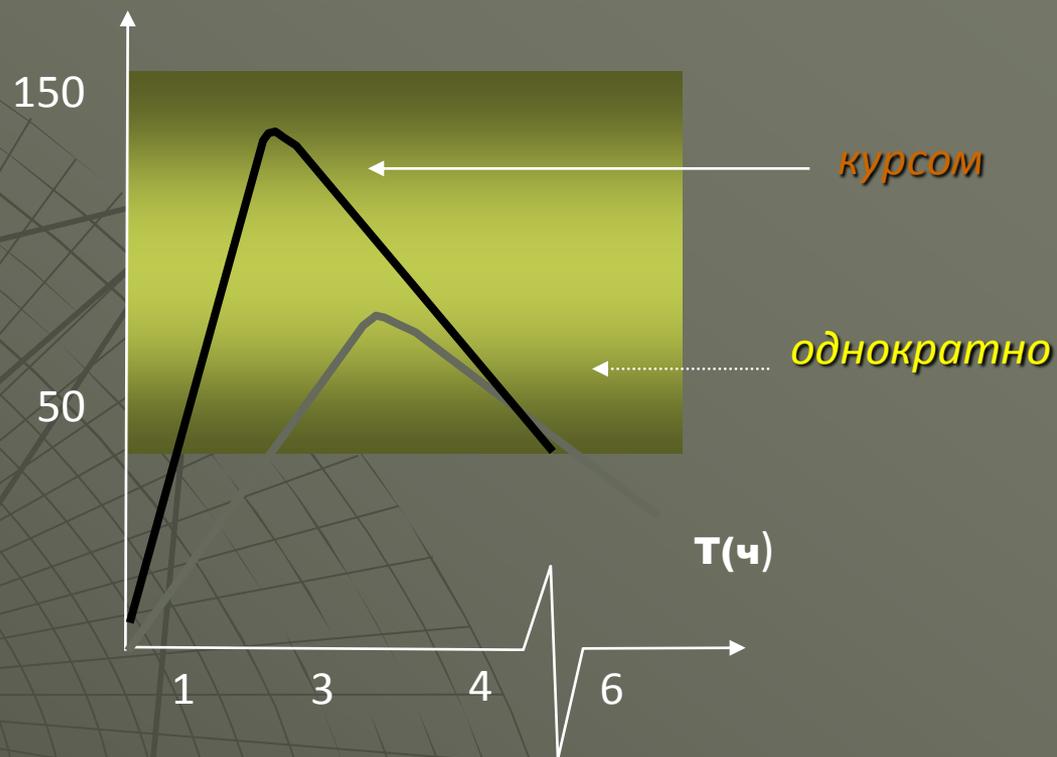
Реамберин



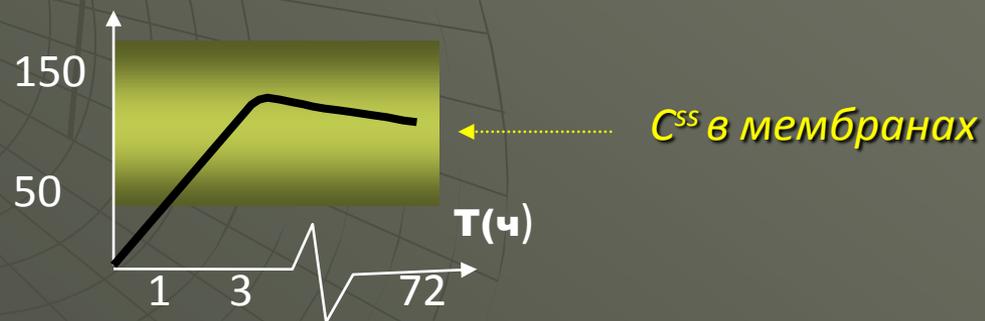
■ Cpl (mg/kg)

Мексидол

С нг/мл (плазма крови)



С нг/мл



20 мин интервал и 3 ч интервалы – оптимальное время для усиления действия реамберина и мексидола

Особенности действия цитофлавина при нарушениях КОС

респираторный алкалоз ↓ pCO₂

Нарушает декарбоксилирование ПВК → ↑ образование лактата, внутриклеточный ацидоз.

↓ образование малата; ↓ ацетил-КоА; ↓ оксолоацетата



Снижение pCO₂арт: гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, экстрасистолия, снижение СВ, редукция мозгового и коронарного кровотока. гиповолемиа (ангинозные болями, гипотензия, неврологическая симптоматика и т.д.)

Скорость введения минимальная (не более 30 капель/мин). В состав раствора ввести панангин (калия хлорид), магния сульфат (25% - 10 мл – обеспечивает необратимую фосфофруктокиназную реакцию).

Только после восстановления pCO₂ и pO₂арт, можно увеличить скорость Инфузии.

В качестве растворителей растворы 5% глюкозы и 0,9% натрия хлорида, смешанные пополам (носителем может служить раствор реамберина, в состав которого входит кальций).

Быстрое восстановление pCO₂ может вызывать метаболический ацидоз за счет снижения SB (контроль. - не ниже 10-15 мэкв/л).

Особенности действия цитохрома при нарушениях КОС

респираторный ацидоз:

- ↑ pCO₂
- ↑ образование малата
- ↓ ацетил-КоА

цитохром способен оказывать действие в изолированном виде, т.к. поддержание окислительного фосфорилирования происходит путем обращения реакции дикарбоновой части цикла Кребса не через Ацетил-КоА, а через «малатный челнок».

В этой ситуации:

комбинации цитохрома с блокаторами β -окисления жирных кислот (триметазидином, милдронатом, карнитином и т.д.) будут не целесообразными. Т.к эти препараты так или иначе «работают» через Ацетил-КоА, который в данной ситуации не задействован.

Цитофлавин. Сочетания с препаратами других групп

Безопасные взаимодействия:

**Цитиколин;
Актовегин;
Мексидол;
Цитохром С;
Токоферол.
Реамберин
Аскорбиновая к-та
Фумаровая к-та
Глиатилин
Липоевая к-та
Никотинамид
Соли калия, магния
Пиридоксин
Натрия оксипутират
Тиамин
Оротовая к-та**

Взаимодействия, требующие контроля:

**Гипогликемические средства;
Антиаритмические средства.
Противоопухолевые средства.**

Взаимодействия, требующие жесткого контроля:

**Левомецетин
Кофеин
Карбамазепин**

Секреты мексидола

1. Антиоксидантное действие;
2. Синтез ГАМК и сенсibilизация ГАМК-А-рецепторов;
3. Энергообразование.



ГАМК-А миметки усиливают действие мексидола!

осторожно с ГАМК-А блокаторами!

ГАМК-ергические средства

(+)

(-)

- ♦ **Прямые ГАМК-А миметики:** мусцимол, прогабид, габапентин, натрия оксипутират, фенибут, толибут, этomid

ДА

мексидол

ГАМК-А

ДА

цитофлавин

ГАМК-А

ДА

ремаксол

ГАМК-А

♦ **Блокаторы трансаминазы:**

вальпроевая кислота

♦ **Блокаторы обратного захвата ГАМК:** натрия, тиагабин, SKI-38370

♦ **ГАМК-А сенсипизирующие средства:** барбитураты, бензодиазепины, дифенин, карбомазепин, этанол, общие анестетики, пропофол, глюкокортикоиды

♦ **ГАМК-Б миметики**

♦ баклофен

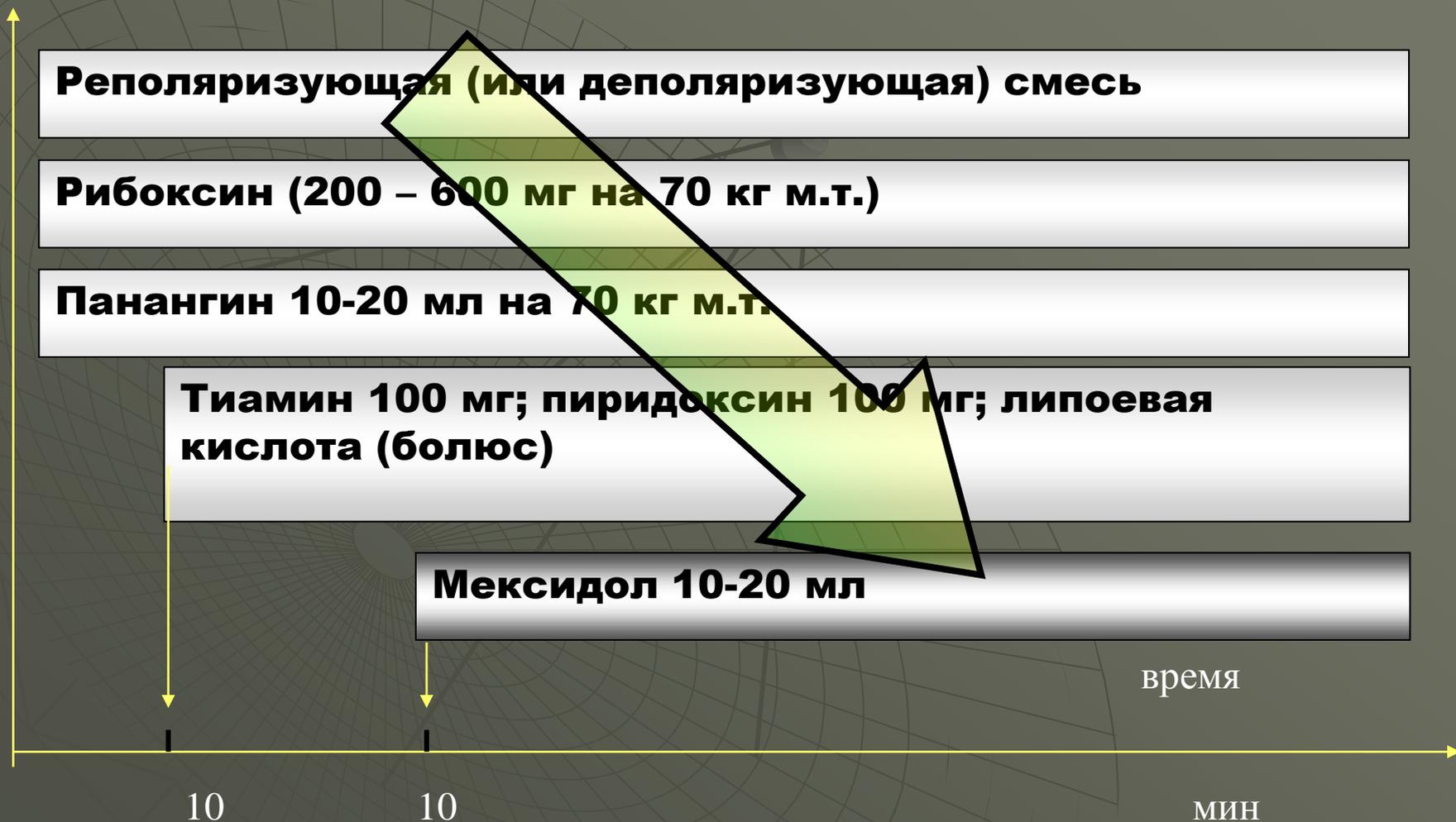
- ♦ **Прямые ГАМК-А блокаторы:** бикукунин, пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, имипенем, , палидиксовая кислота

♦ **Блокаторы ГАМК-А рецепторов:** баклофен

♦ **Блокаторы пиридоксин:** изониазид, ингибиторы, компоненты ракетного топлива

♦ **Блокаторы декарбоксилазы:** альфа-кетоглутарат, кислоты: гидрализониазид

«Идеальные» условия, обеспечивающие силу действия мексидола



Мексидол. Сочетания с препаратами других групп

Целесообразные взаимодействия:

Церебролизин
Цитофлавин
Мексидол
Цитиколин
Ирбисартан
Эналаприл
Рибоксин

Взаимодействия, требующие контроля:

Тиамин
Актовегин
Холиномиметики
Реланиум
Рибоксин более 1 г

Нецелесообразные взаимодействия:

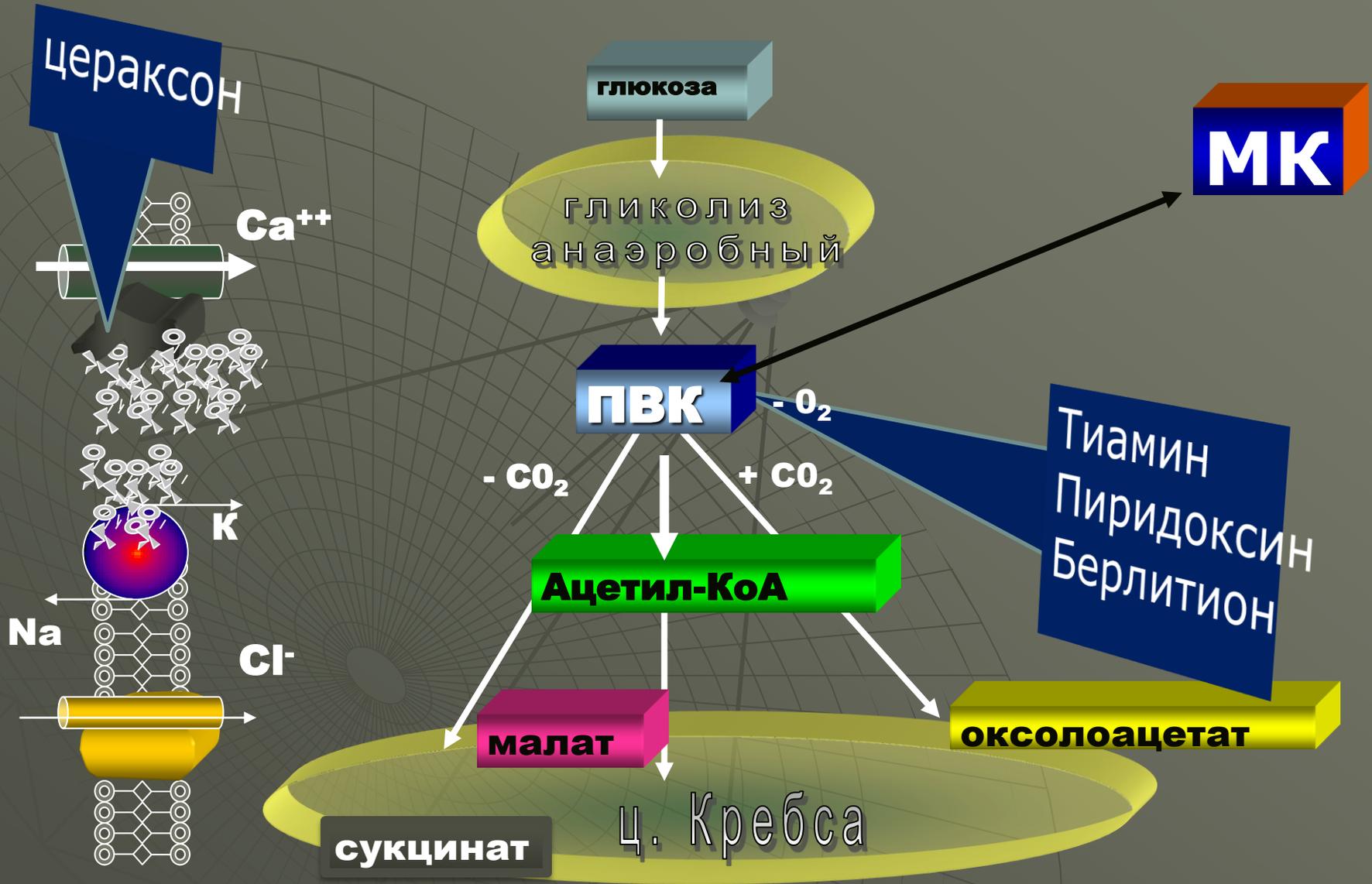
Гликозиды
Нимодипин
Эуфиллин
Тотальные блокаторы ФДЭ

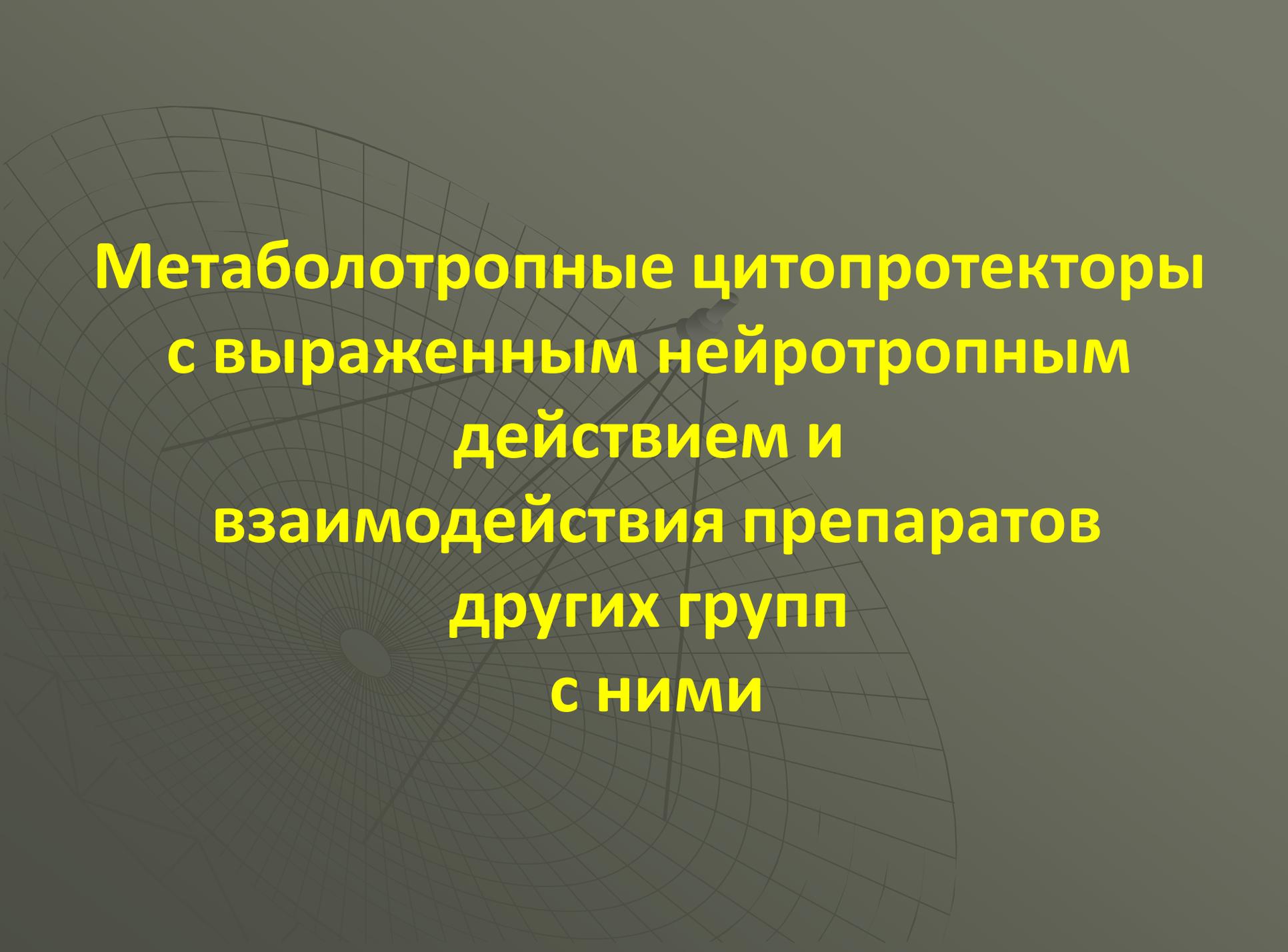
Обязательные помощники сукцинатов:

Тиамин
Пиридоксин
Липоевая кислота

«Пьющим» больным
назначать обязательно, -
с «первой капельницей»

Углеводный обмен





**Метаболотропные цитопротекторы
с выраженным нейротропным
действием и
взаимодействия препаратов
других групп
с ними**

Участие холинореактивных систем в регуляторных процессах (цит по П. П. Денисенко, 1980)



С.В. Аничков
М.Я. Михельсон
П.П. Денисенко
И.С. Заводская
Н.С. Сопронов

В.Б. Прозоровский
Г.А. Софронов
В.Б. Долго-Сабуров
С.С. Крылов
В.И. Локтионов
Н.В. Саватеев

Холинотропные средства:

Донаторы:

-глиатилин

(глицерилфосфорилхолина фосфат);

-церетон

(глицерилфосфорилхолина гидрат);

-церебро

(глицерилфосфорилхолина гидрат);

Предшественники синтеза:

-холин;

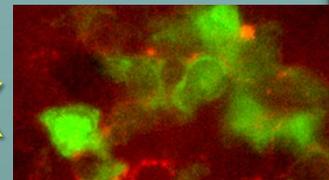
-метионин;

-цераксон;

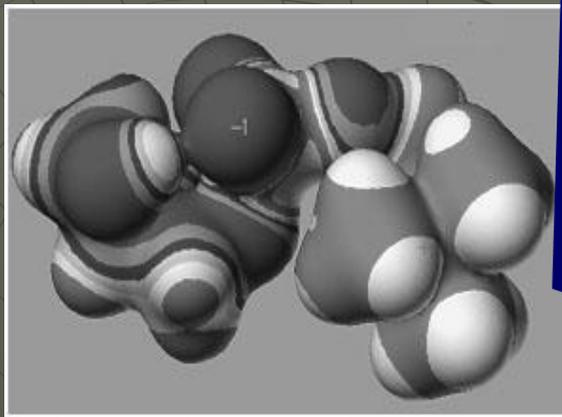
-ацетилкарнитин.

Внесинаптические продуценты АцХ

-лимфоциты.



Дженерики глиатилина (церетон)



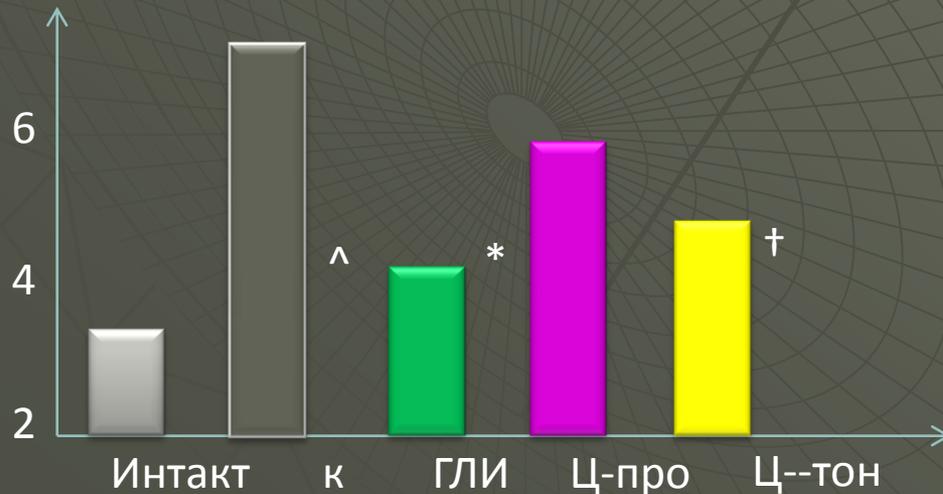
фосфат



гидрат

Следует использовать
преимущества
гидратной формы!

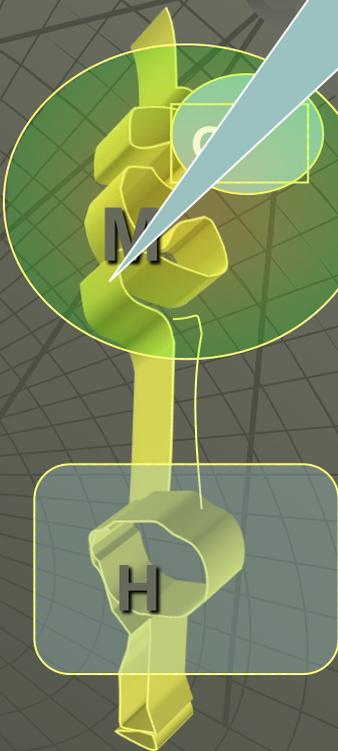
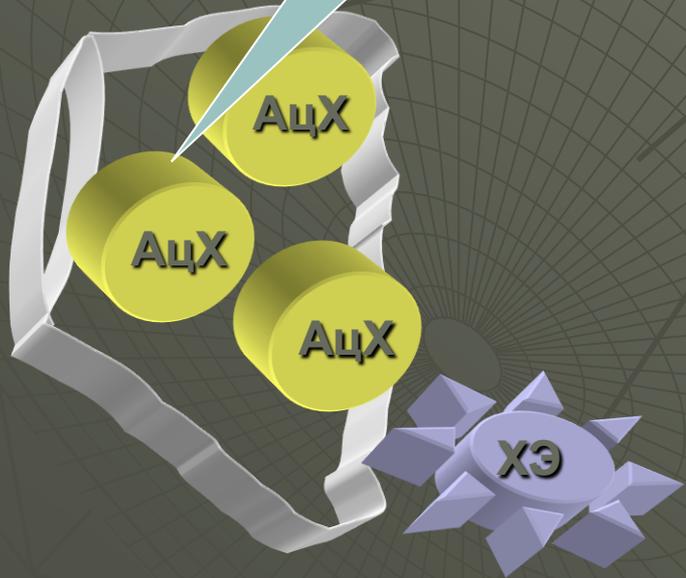
Смда (нмоль/мг ткани)



Концентрация МДА. Острый инульт ОНМК, крысы. $M \pm m [f1 - f2]$.
^ - $p \leq 0.001$ по отношению к интактным;
• - $p \leq 0.001$ по отношению к контролю;
† - $p < 0,05$ по отношению к церепро и церетону.

глиатилин

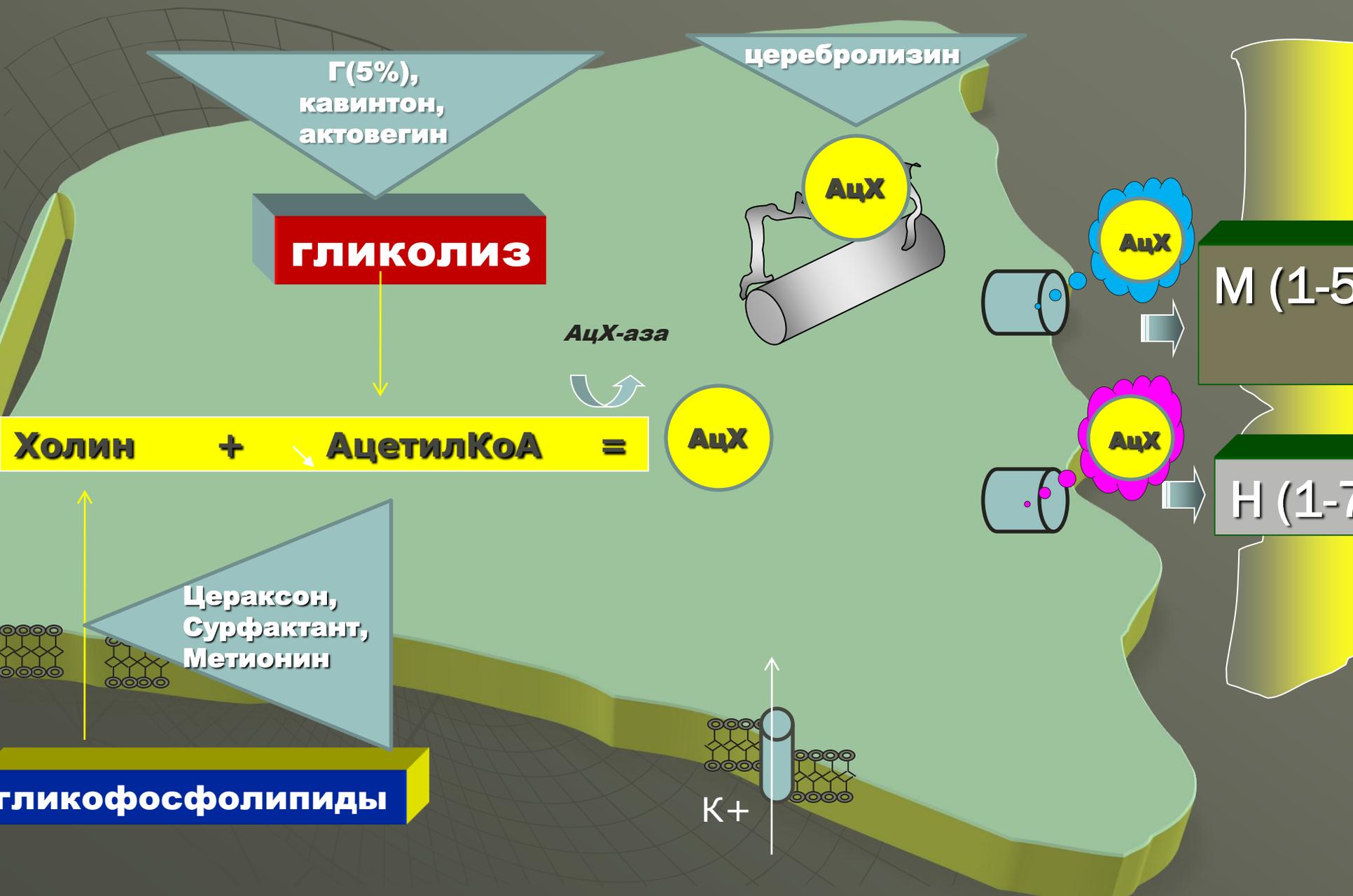
холиномиметики



Миоз
Брадикардия
Гипотензия
Гипергидроз
Бронхорея
Саливация
Усиление моторики ЖКТ
эрекция

Мидриаз
Тахикардия
Гипертензия
Гипергликемия
Повышение тонуса мышц

«Метаболический» компонент



ЭТО ОЧЕНЬ ВАЖНО!

глюкоза

ГЛИКОЛИЗ анаэробный

Аланин, серин, треонин, цистин

аланин

ПВК

МК

оксолоацетат

малат

Ацетил-КоА

ХОЛИН

АцХ

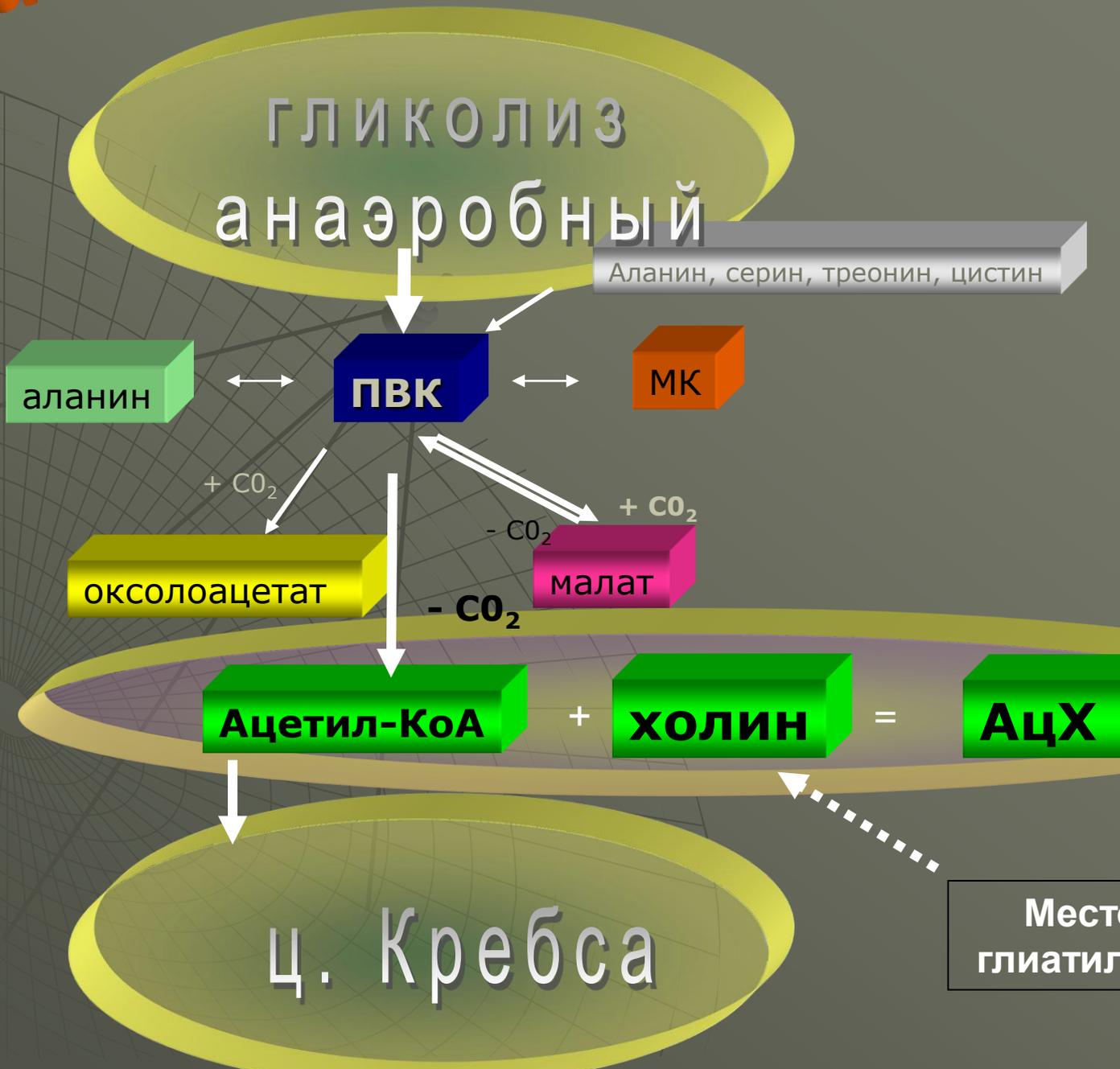
ц. Кребса

Мест
глиатил

-снизить pCO_2 крови до уровня нормо- или гипокапнии (например, проведением гипервентиляции, или назначением диакарба);

-усилить активность пируватдекарбоксилазы (например, назначением тиамина, липоевой к-ты, пиридоксина);

-активировать и «растормозить» гликолиз (например, назначением цитофлавина, или рибоксина в комбинации с никотинамидом);



1. Глиатилин - препарат синаптотропный
2. Глиатилин - препарат метаболотропный



Эффективность глиатилина зависит от:

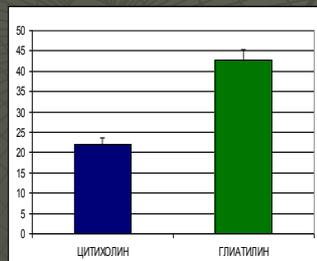
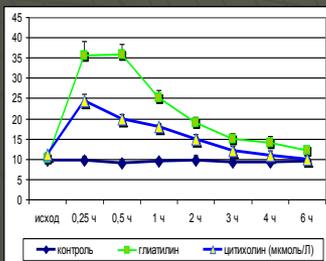
Скорости реакций гликолиза и ратормаживания на «выходе»;

газового состава крови;

интенсивности реакции

Назначение глиатилина должно осуществляться на «подготовленную» почву, с тем, чтобы последующий синтез АцХ протекал гладко, т.е. ускорить и ратормозить гликолиз

$pK_a = 9,4$



AUC(0-4 ч) мкмоль/1-1/ч; St_{max} (мкмоль/л) и t_{max} (ч) равноэффективных доз (1 г, в/м, однократно) цитиколина и глиатилина здоровым волонтерам

чтобы концентрация глиатилина не «тратилась» на синтезы Ptd-Chol, перед введением глиатилина следует назначить цитиколин, и, через 20 мин, после его введения, назначить глиатилин

Последовательность назначения глиатилина у тяжелых больных

Г(5) + цитофлавин (10-20 мл) + панангин (10 мл)
[апатичные больные]

или

Г(5) + мексидол (4-6 мл) + панангин (10 мл)
[Возбужденные больные]

ЗАТЕМ

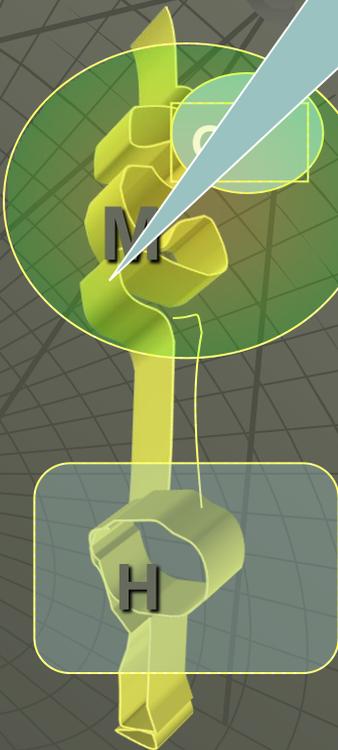
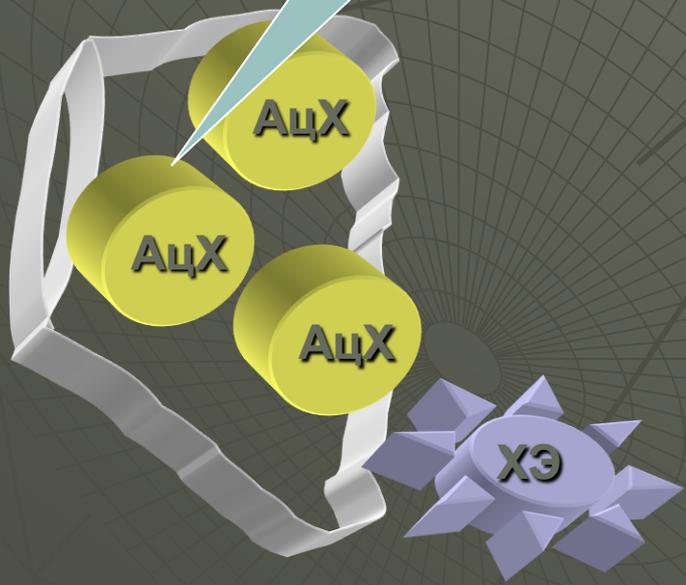
Глиатилин 1г

NB! «в резинку» тиамин 100 мг

Далее перевод на таблетированную форму

глиатилин

холиномиметики



- Миоз
- Брадикардия
- Гипотензия
- Гипергидроз
- Бронхорея
- Саливация
- Усиление моторики ЖКТ
- эрекция

- Мидриаз**
- Тахикардия**
- Гипертензия**
- Гипергликемия**
- Повышение тонуса мышц**

Ожидаемые побочные эффекты при планировании комбинаций церетона с лекарственными средствами синапторопного ряда

(+)

- ◆ агонисты ГАМК-А рецепторов
- ◆ агонисты аденозин-А-1 (А-1) рецепторов
- ◆ агонисты системы рецепторов
- ◆ агонисты серотониновых 5-HT-1 (А-Е) рецепторов
- ◆ агонисты адренорецепторов
- ◆ антагонисты каинатных рецепторов
- ◆ антагонисты NMDA-каинатных рецепторов
- ◆ сукцината

(-)

- ◆ антагонисты ГАМК-А рецепторов
- ◆ антагонисты аденозин-А-1 (А-1) рецепторов
- ◆ антагонисты мускариновых систем, подтипов М-1 и М-4 рецепторов
- ◆ антагонисты серотониновых 5-оргов
- ◆ антагонисты альфа-2 (А-С) рецепторов
- ◆ агонисты NMDA-каинатных рецепторов

**Церетон + нейрокс ≠
Глиатилин + мексидол**

**Церетон + виагра >
Глиатилин + виагра!!!**

Осторожно! Возможные взаимодействия

Глиатилин + атропин

↑ АД, тахикардия; ↑ глюкозы крови, ↑ тонуса мышц

Глиатилин + реланиум

↓ ЧСС, возможны S-A блокады, AV блокады

Глиатилин + СГ

↓ ЧСС, возможны S-A блокады, AV блокады, боли в животе, саливация,

Глиатилин + пропранолол

Угрожающая брадикардия, блокады проведения в миокарде боли в животе, ↑ тонуса бронхов

Глиатилин + сартаны

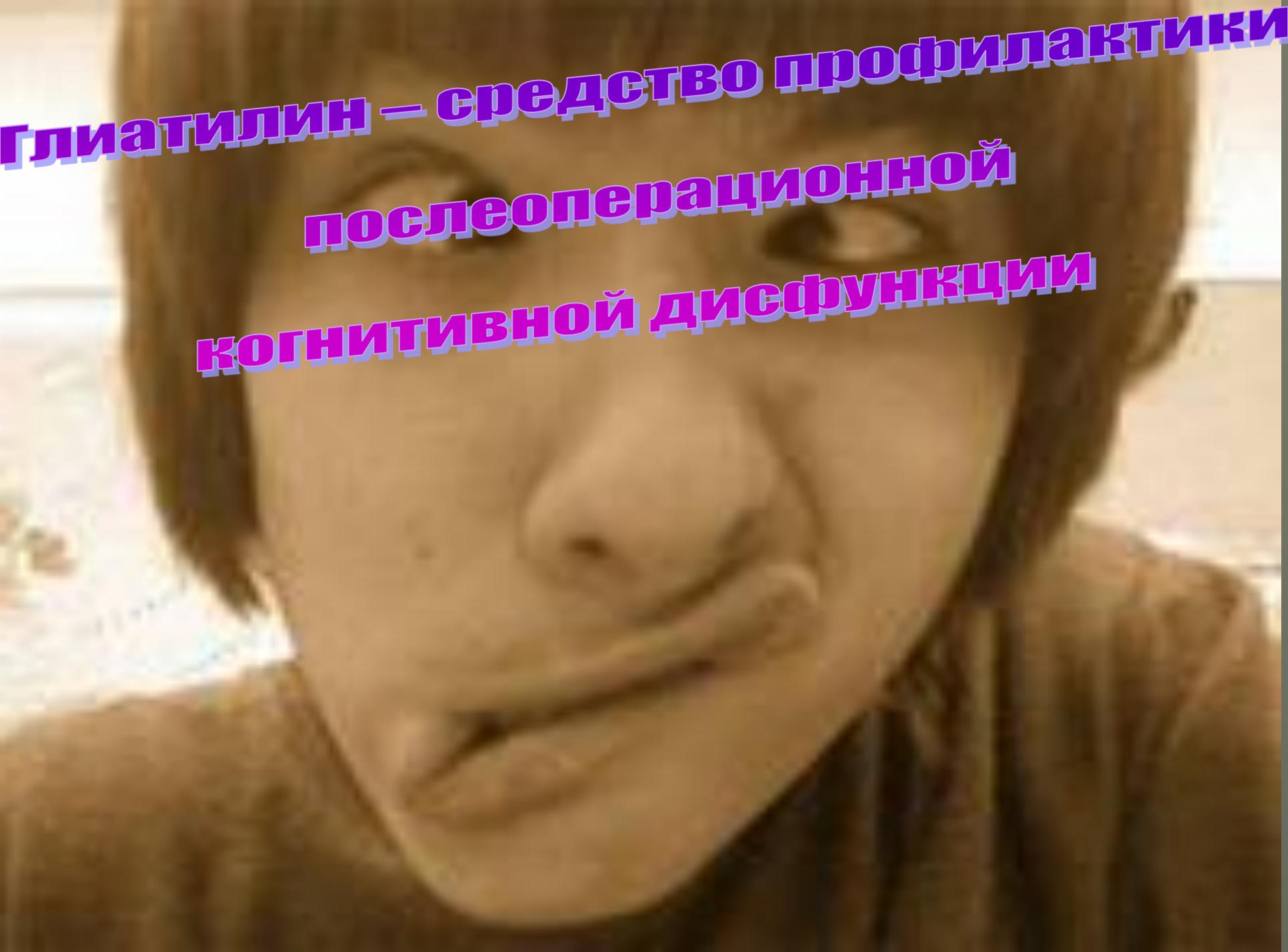
↓ АД, гиперкалиемия,

Глиатилин + эуфиллин

Нарушения ритма сердца (у скомпрометированных больных)

Глиатилин + клофелин

Нарушения ритма сердца, ↓ АД, ЧСС

A close-up photograph of a person's face, showing their eyes, nose, and mouth. The person has a neutral expression. The background is slightly blurred, showing what appears to be a window or a light source. Overlaid on the image is text in a bold, purple font with a white outline and a slight shadow effect. The text is arranged in three lines, slanted downwards from left to right.

**Глиатилин – средство профилактики
послеоперационной
когнитивной дисфункции**

Обоснование применения НЦП при проведении общей анестезии

Общий наркоз сопровождается тотальным угнетением экспрессии генов средней продолжительностью более 72 ч и в ряде случаев - нарастанием когнитивной дисфункции
(Laalou, et al., 2008)

При когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде достоверно возрастает риск смерти в течение 1-го года после операции из-за воспалительного некробиоза холинореактивных нейронов (Monk, et al., 2008)

• В 1-ую неделю после операции у больных в возрасте 60 - 69 лет снижение когнитивных функций регистрируется в 23% случаев
• После 70 лет у больных

• В 18 - 39 лет КД регистрировали через 3 месяца после операции в 5,7%;
• В 40 - 59 лет в 6,6%;
• В 60 лет в 12,7%
(Monk, et al., 2008)

Цель:

Комбинация «цитофлавин + глиатилин»

вошла в стандарт
предоперационной
подготовки больных перед
общей анестезией
(Овезов А.М., 2012)

Дизайн и

гр 1
n= 20

Группа

Восстан
после хирургии

нейротрансмиссия

нейротрансмиссия

цераксон \neq глиатилин

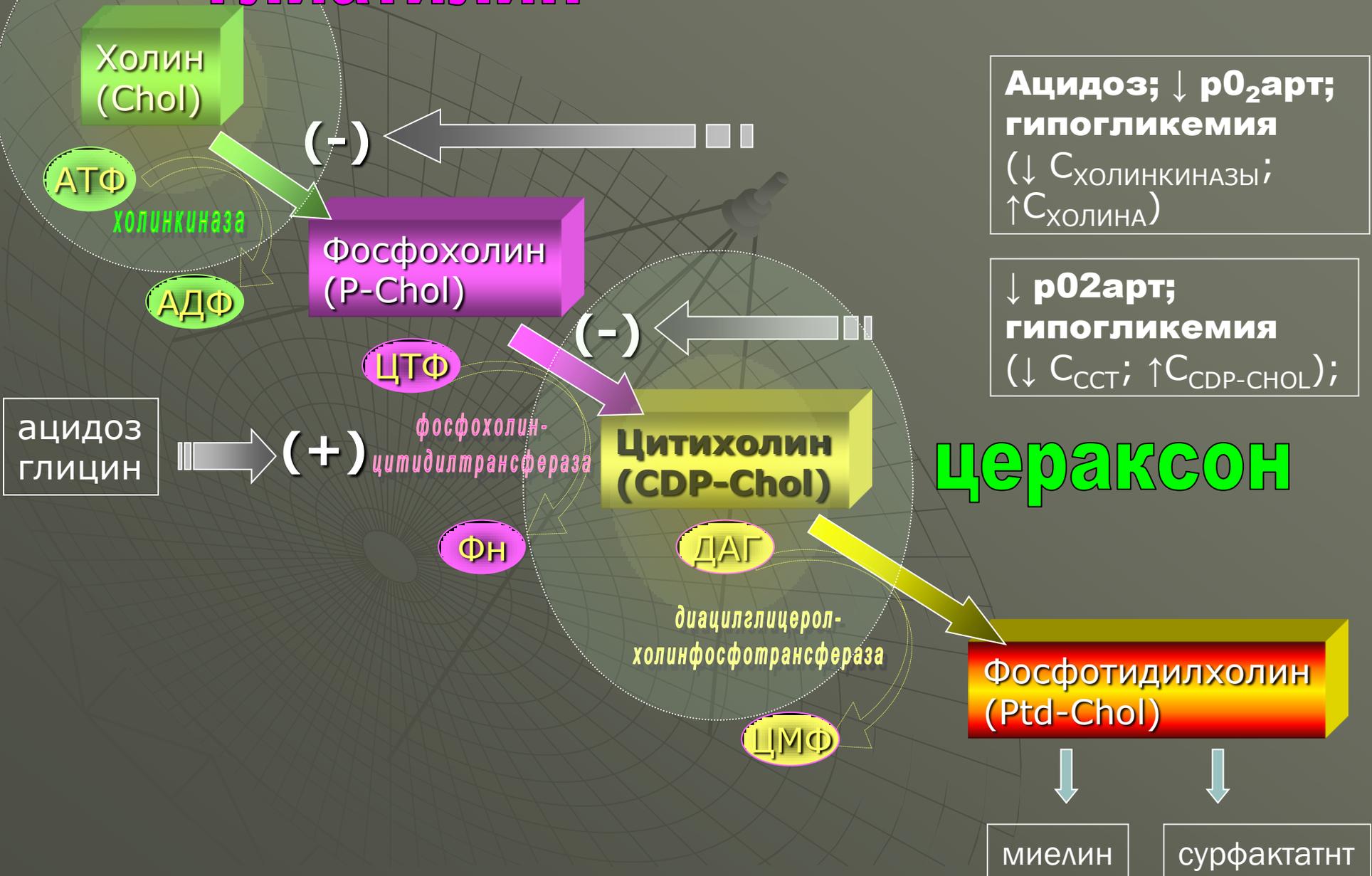
мембраны

мембраны



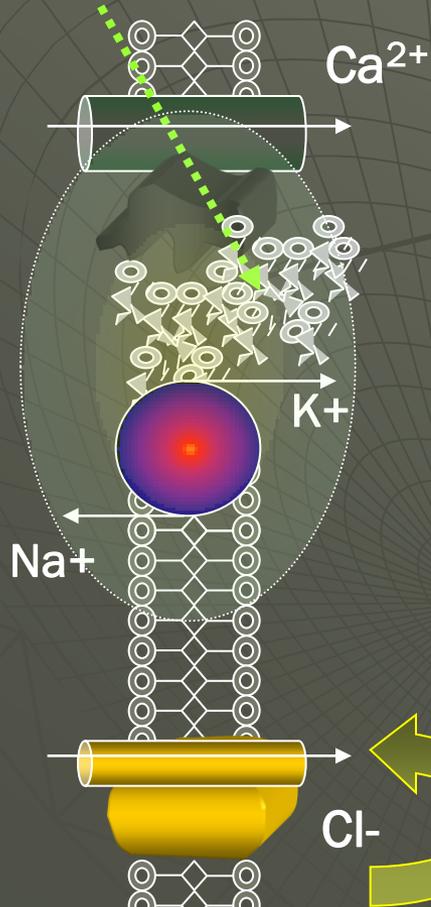
Взаимосвязь холинового и фосфолипидного обменов

Глиатилин



Где его место?

Цераксон



Мексидол



Цитофлавин

аланин

ПВК

МК

оксалоацетат

малат

Ацетил-КоА

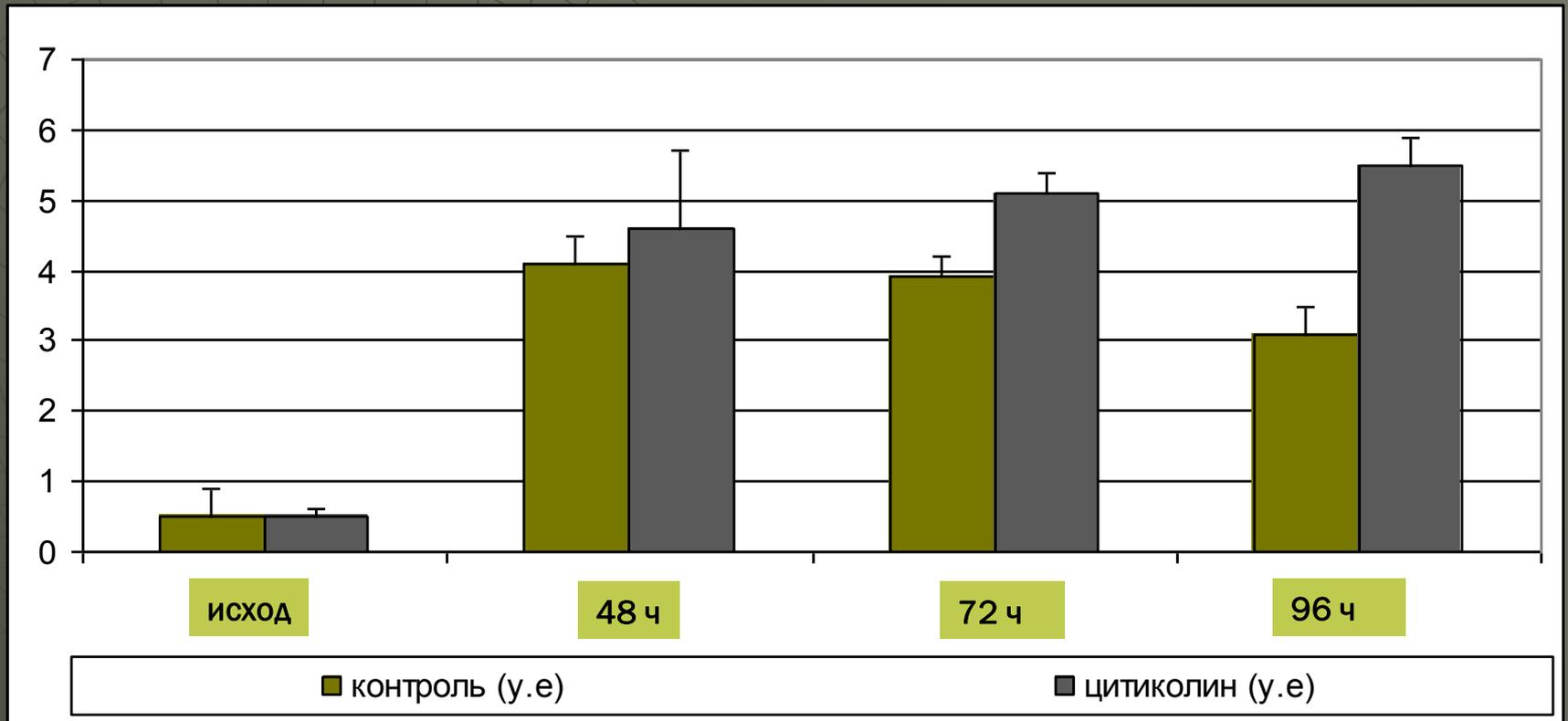
+ холин

= АцХ



Глиатилин

Влияние цераксона на динамику отека ГМ

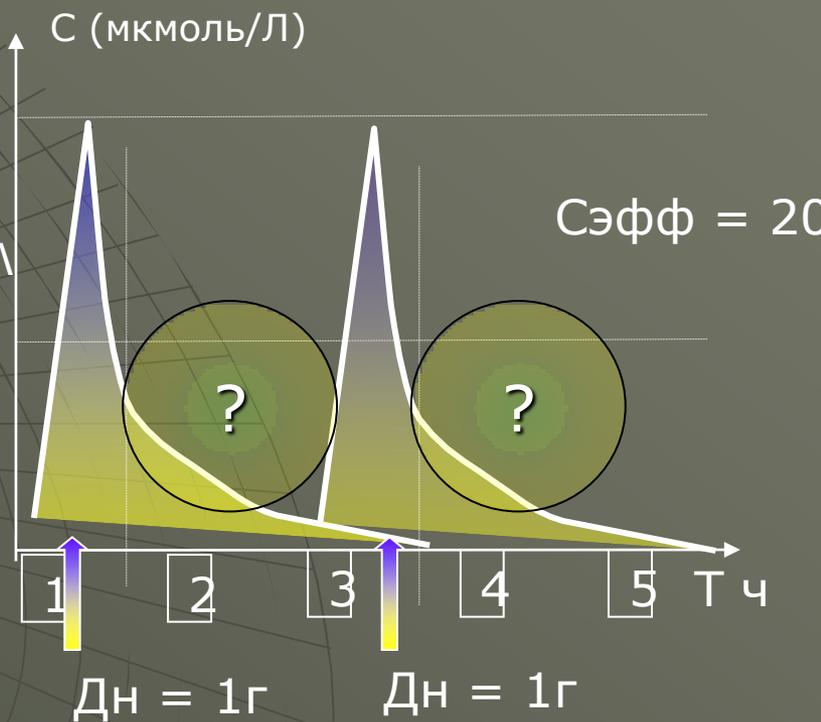
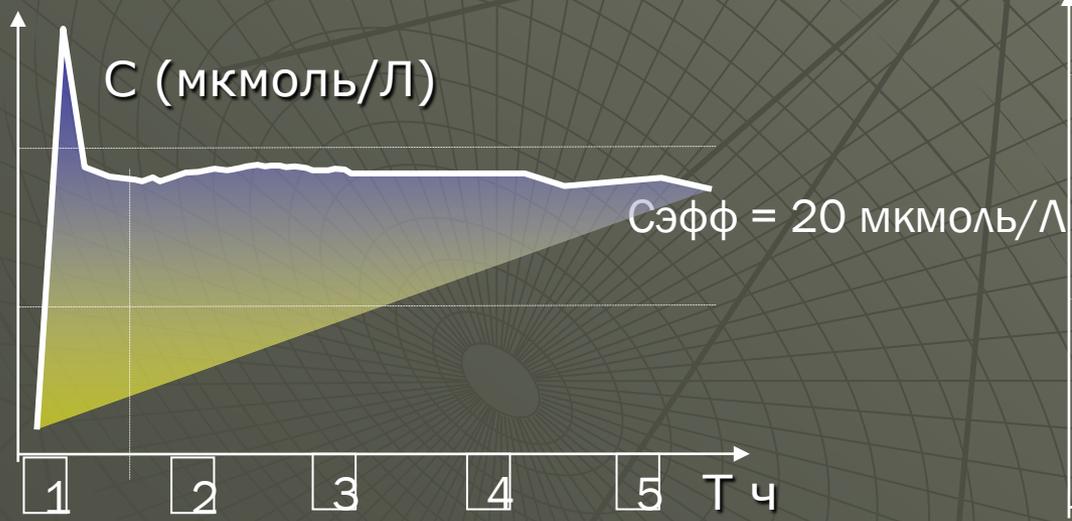


ВАРИАНТ РЕЖИМА НАЗНАЧЕНИЯ

Дано:
Сэфф = 14 мкмоль/Л
Смах = 40 мкмоль/Л
 $T_{0,5} \sim 2$ ч (Дн=1 г)
ЕД₅₀ = 1 г
Найти: Дп в мг/кг/мин
Ответ: Дп = 8 мг/мин

Насыщающий и поддерживающий режим назначения цераксона (Дн + Дп), в/в

Обычный режим (в/м)



$D_n = 1\text{ г} + D_p = 0,008\text{ г/мин}$

Режимы назначения цераксона

Обычный

$$ED_{50} = \begin{array}{l} 1000 \text{ мг} \times 1(2) \text{ р.с., в/м} \\ 1000 \text{ мг} \times 1(2) \text{ р.с., в/в капельно} \end{array}$$

ED_{max} = 2000 мг и более?

Вероятно оптимальный

$$ED_{50} = D_n (1г) + D_p (8 \text{ мг/мин})$$

Фармакогенез при определении векторов действия многокомпонентных комбинаций

Вариант 1



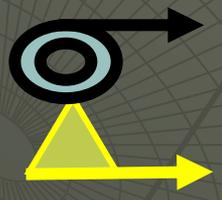
Однонаправленное действие комбинации
В одной системе

Вариант 2



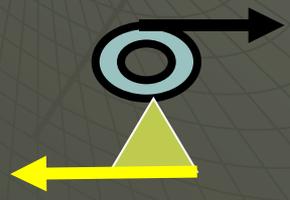
Разнонаправленное действие комбинации
В одной системе

Вариант 3



Однонаправленное действие комбинации
В разных системах

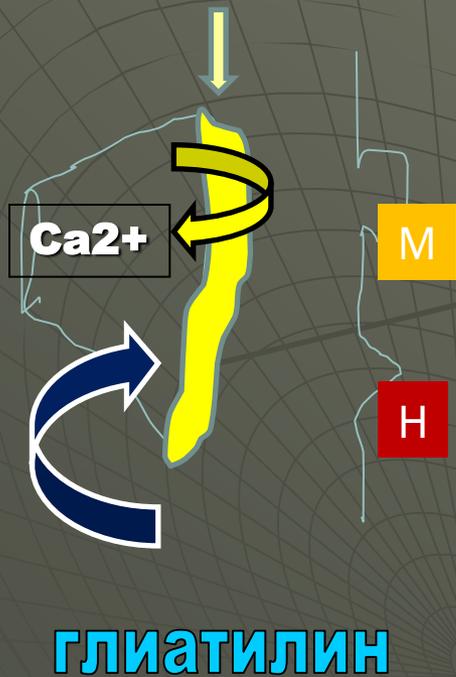
Вариант 4



Разнонаправленное действие комбинации
В разных системах

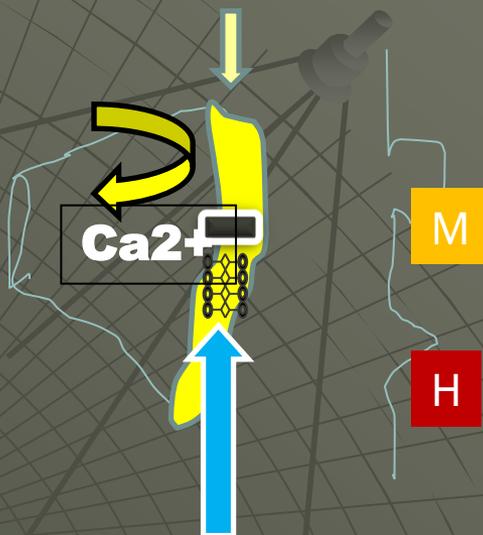
Примеры расчета фармакогенеза

НИМОДИПИН



(-)

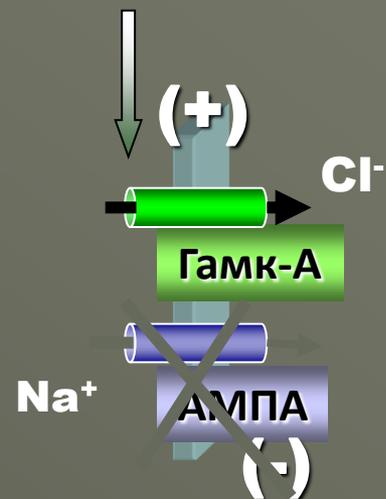
НИМОДИПИН



(+)

ЦЕРАКСОН

МЕКСИДОЛ



Na⁺

КАВИНТОН

(+)

Примеры расчета фармакогенеза

реамберин

гликолиз

A-КоА

малат

малат

фумарат

фумарат

сукцинат

сукцинат

Мафусол

(+)

НИМОДИПИН

Ca²⁺

ДОПМИН

(-)

L-лизина эсцинат

Ca²⁺

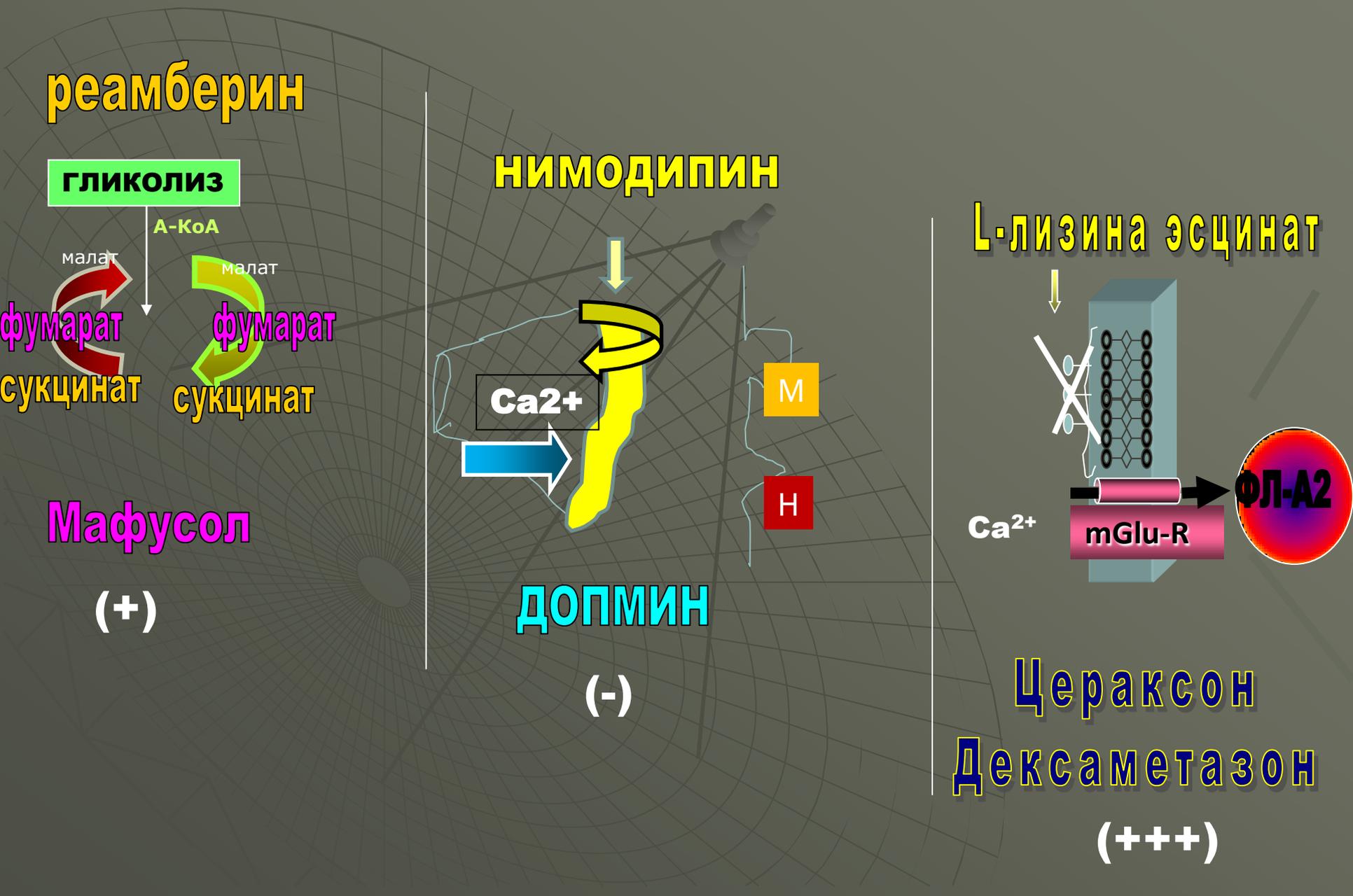
mGlu-R

ФЛ-A2

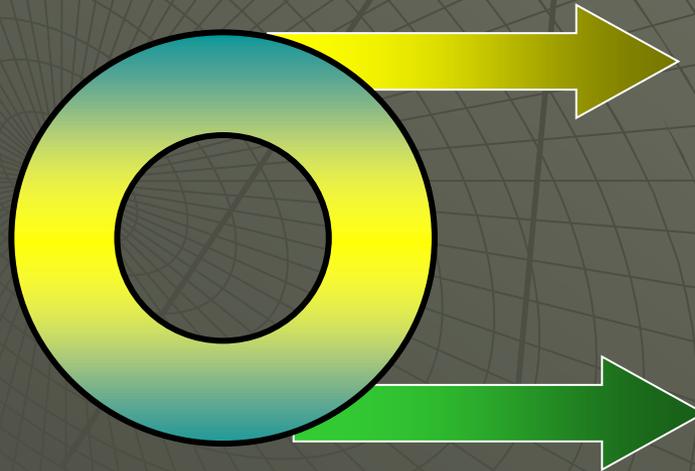
Цераксон

Дексаметазон

(+++)



А). Однонаправленное действие двух
цитопротекторов
эффект которых реализуется
в одной
регуляторной системе.



Симметрия фармакодинамики цитофлавина и актовегина при инсульте

ЦИТОФЛАВИН

**Пуринергическая
активность**

Усиление гликолиза

Активация АОС (GSSH)

Блокада FAS-R

**Активация гликолиза,
цикла Кребса и
окислительного
фосфорилирования**

АКТОВЕГИН

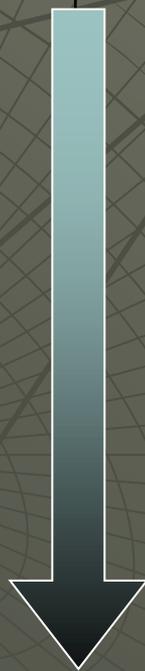
**Прекурсоры
пуринергических систем**

Усиление гликолиза

Активация АОС (SOD)

Блокада каспазы-3

**Активация
окислительного
фосфорилирования**



**КОЭРГИЗМ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО
ДЕЙСТВИЯ**

Симметрия фармакодинамики

Глиатилин
церетон

церебролизин



Ко-трансмиссия по холинергическому и пептидергическому действию

Условия: гликолиз (цитохлavin),
уровень ОП, уровень р02арт,.

Фармакоанализ комбинации:

Берлитион

Актовегин

↑ потребление глюкозы;
↓ пирувата

Самостоятельная редокс-система и ↑ SS групп

↓ ФНО- α и NF- κ B

↑ потребление глюкозы;
↓ лактата

Усиление активности системы СОД

↓ каспазы-3

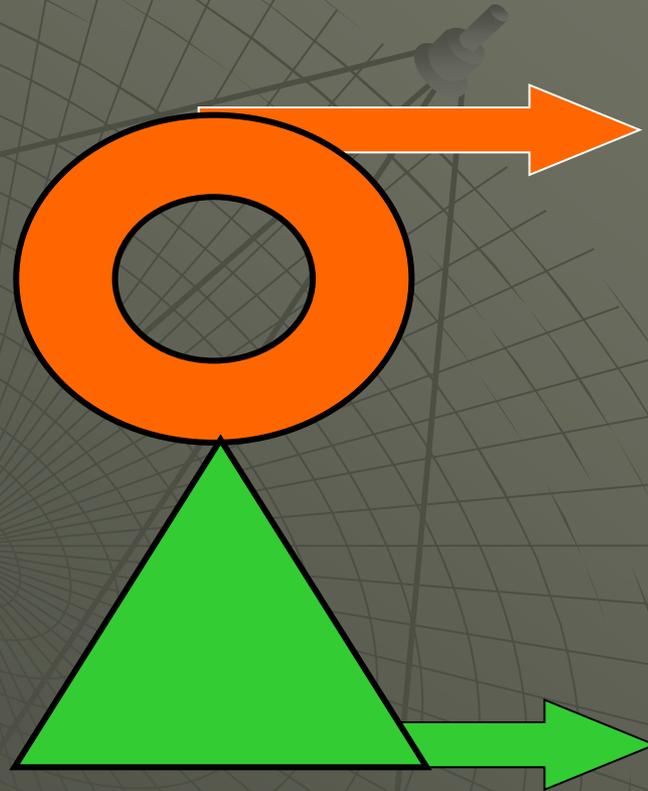
Σ эффекта по интенсификации гликолиза, утилизации лактата в пируватном шунте (ПВК – Ац-КоА)
Коэргизм антиоксидантной активности;

NB! ускорение гликолиза достигается сочетанным назначением калия хлорида (панангина), рибоксина.

Области применения: ПОЛИНЕЙРОПАТИИ:

алкогольная, уремическая, токсическая, Наследственные, васкулитная, хроническая воспалительная полирадикулоневропатия; С-м Геенна – Барре, ПН при дискразиях крови, ПН автономной нервной системы, паранеопластическая ПН, при боковом амиотрофический склерозе.

Б). Однонаправленное действие трех цитопротекторов
эффект которых реализуется в разных системах



Симметрия фармакодинамики

ЦЕРАКСОН

Сохранение композиции мембран

Сохранение массопереноса через мембраны

Блокада в/к отека

мексидол

Замещение сукцината

Кругооборот цикла Кребса

Лизина эсцинат

Блокада эндотелинергических рецепторов

Снижение эндотелиального отека.

Снижение вне- и внутриклеточного отека ткани ГМ, обеспечение промежуточного обмена веществ.

Условия: комбинации – панангин

Цит: В.В. Никонов. 2007

Симметрия фармакодинамики Цераксона и Нимотопа

- способ стабилизации АД



Цераксон

Нимотоп

Сохранение каркасности мембраны

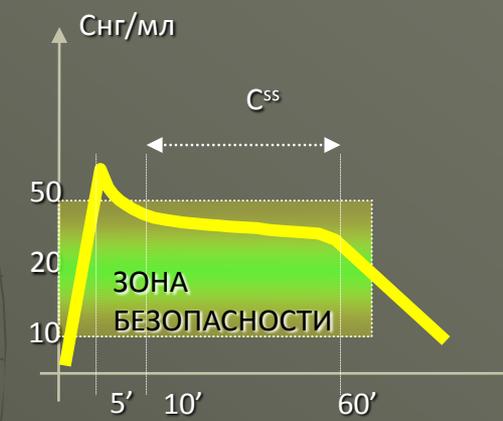
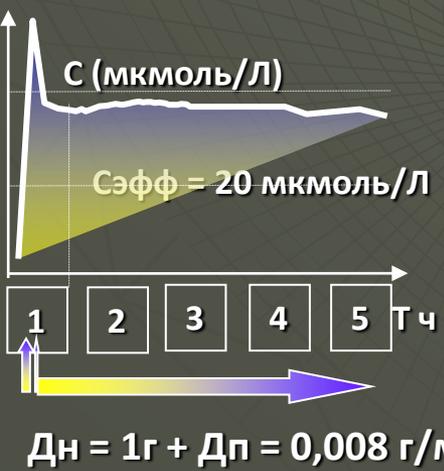
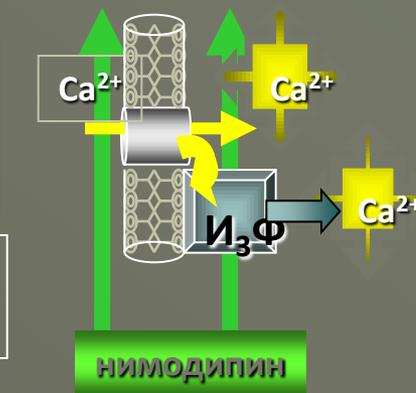
↑ тирозин гидроксилазы

Сенс. Н-ХРС

Блокада КК, (более успешная на фоне цитиколина)

↓ восходящей волновой деполяризации

Стабилизация АД



Симметрия фармакодинамики

ЦЕРЕТОН

НЕЙРОКС

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ

ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Пируватный шунт

**коэргизм
антигипоксического и
эксайтотоксического
действия**

Условия: гликолиз (папангин, рибоксин), рО₂ арт, тиамин; (в проекте мембраны, пептиды)

Симметрия фармакодинамики

Цитофлавин

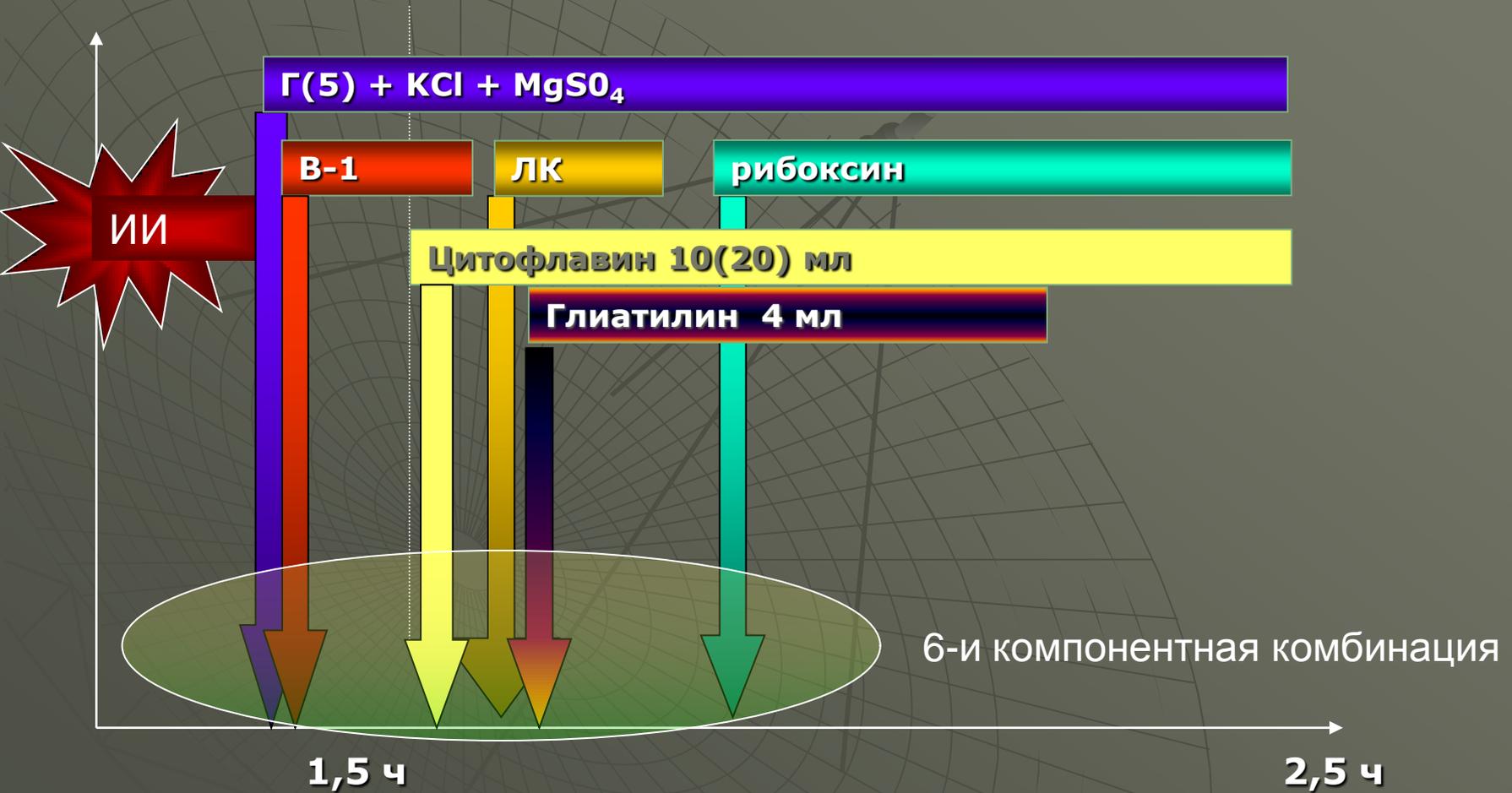
ГЛИАТИЛИН



Условия: гликолиз (папангин, рибоксин), рО₂ арт, тиамин; (в проекте мембраны, пептиды)

Последовательное применение цитопротекторов на ДГЭ (расчет последовательности введения по Смах и Т0,5)

[В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева, В.А. Ступин, Е. В. Силина, Е.Р. Баранцевич, 2007-2010]



Оптимальная последовательность назначения "инфузии цитофлавина" в стационаре.

Г(5) [теплая] +

рибоксин (200 – 600 мг на 70 кг м.т.) +

панангин (10 -20 мл на 70 кг м.т.) +

цитофлавин (10 – 20 мл) +

тиамин (200 – 300 мг)

пиридоксин (100 мг)

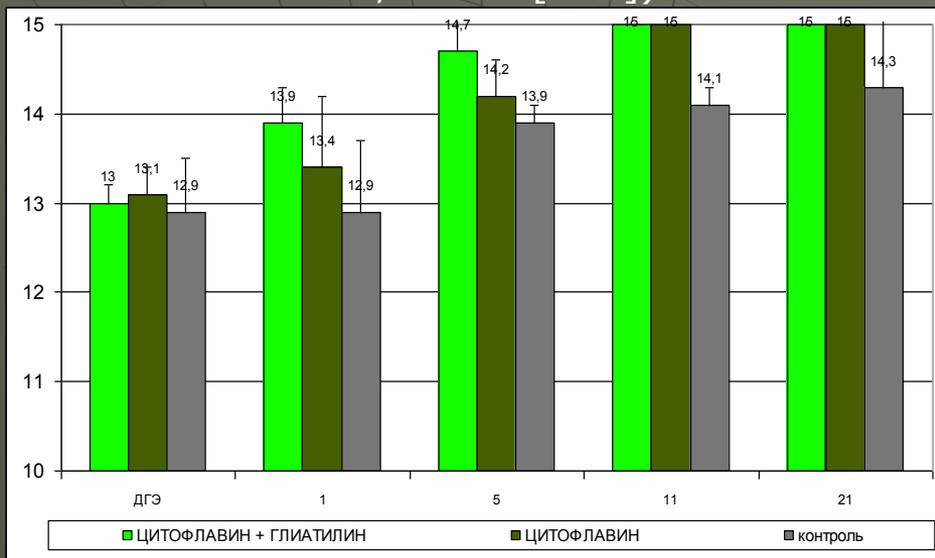
липоевая к-та

Контроль: рН, ВЕ, рСО₂

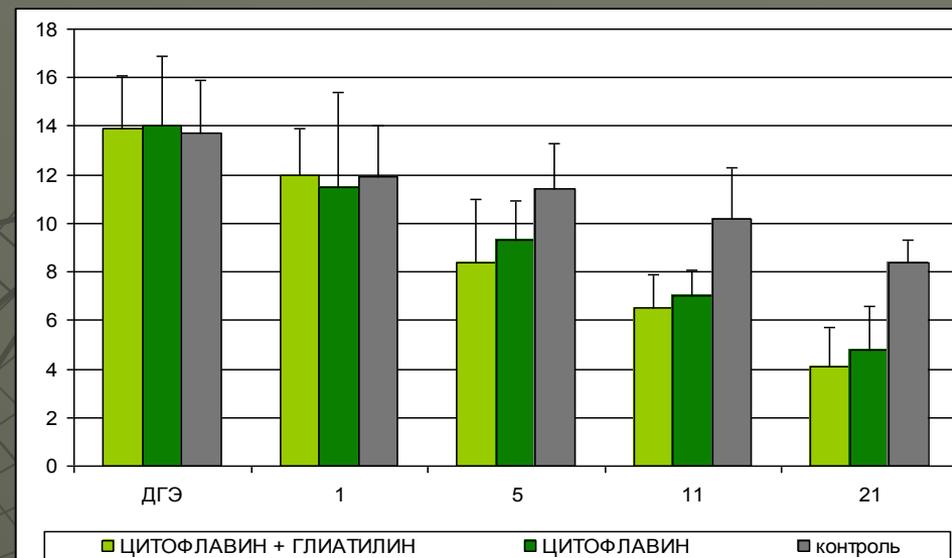
+ ГЛИАТИЛИН

Результат:

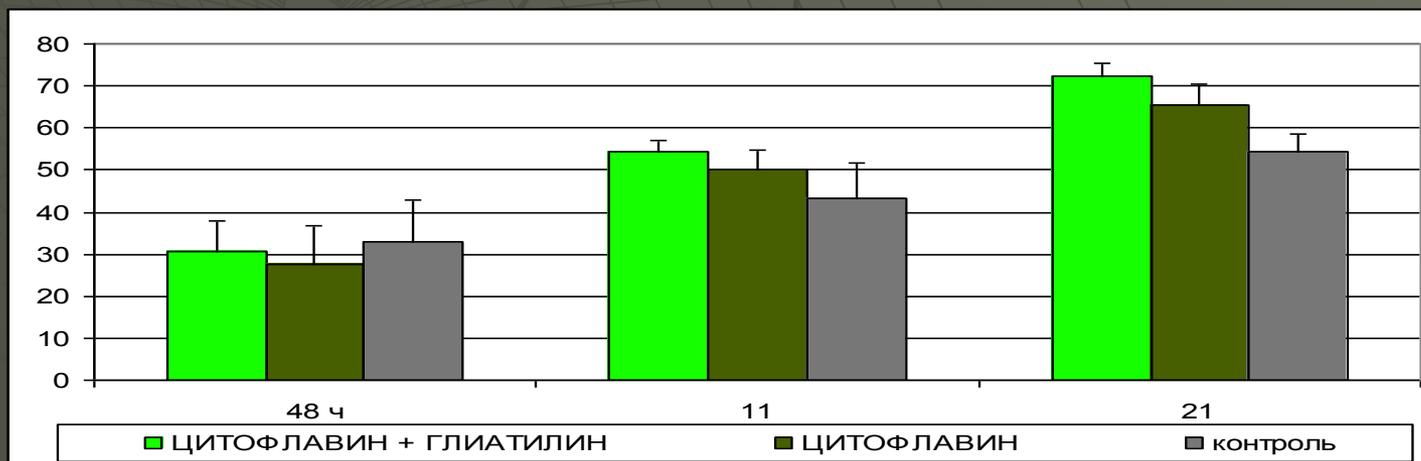
Динамика шкалы ком Глазго при
лечении ИИ;
(ДГЭ, цитофлавин; цитофлавин +
глиатилин; $M \pm m [f \div f]$)



Динамика шкалы NIH при лечении
ИИ; (ДГЭ, цитофлавин; цитофлавин
+ глиатилин; $M \pm m [f \div f]$)



Динамика шкалы Бартеля при лечении ИИ;
(ДГЭ, цитофлавин; цитофлавин + глиатилин; $M \pm m [f \div f]$)



Выводы:

1. Взаимодействия цитопротекторов подчиняются законам общей фармакологии.
2. Назначение цитопротекторов должно быть комбинированным, т.к. каждый из препаратов имеет свое «лицо».
3. 3. При назначении препаратов необходимо определить:
 - векторы главного действия ингредиентов комбинации (должны быть однонаправленными);
 - векторы побочного действия;
 - последовательность назначения ингредиентов комбинации, которая определяется по основным показателям их фармакометрии ($T_{0,5}$; S_{max} и ED_{50}).
4. На силу эффекта цитопротекторов оказывают действие многие факторы внутренней среды, поэтому очень важно создавать условия для «раскрытия» возможностей для работы препаратов и их комбинаций, хотя бы по pK , pH , pO_2 и pCO_2

Благодарю за внимание



E-MAIL: sobaka_liza@mail.ru