

# Противовоспалительные лекарственные средства



«У человека три  
главных врага –  
лихорадка, голод  
и война»

Ослер

A stylized, layered mountain range graphic in shades of teal and blue, positioned at the bottom right of the slide.

# Классификация противовоспалительных ЛС

- ◆ НПВС
- ◆ Стероидные  
противовоспалительные ЛС-  
глюкокортикостероиды
- ◆ Базисные, медленно действующие  
противовоспалительные ЛС

# Историческая справка

Многим народам издавна были известны лечебные свойства ивовой коры

В середине XVIII века преп. Эдмунд Стоун представил президенту Лондонского королевского общества отчёт «об исцелении горячки ивовой корой», действующим веществом которой оказался гликозид салицин (Salix-ива), обладающий жаропонижающим действием

В 1875 г. для лечения ревматизма был применен салицилат натрия, вскоре обнаружили его урикозурическое действие и препарат стали применять при подагре.

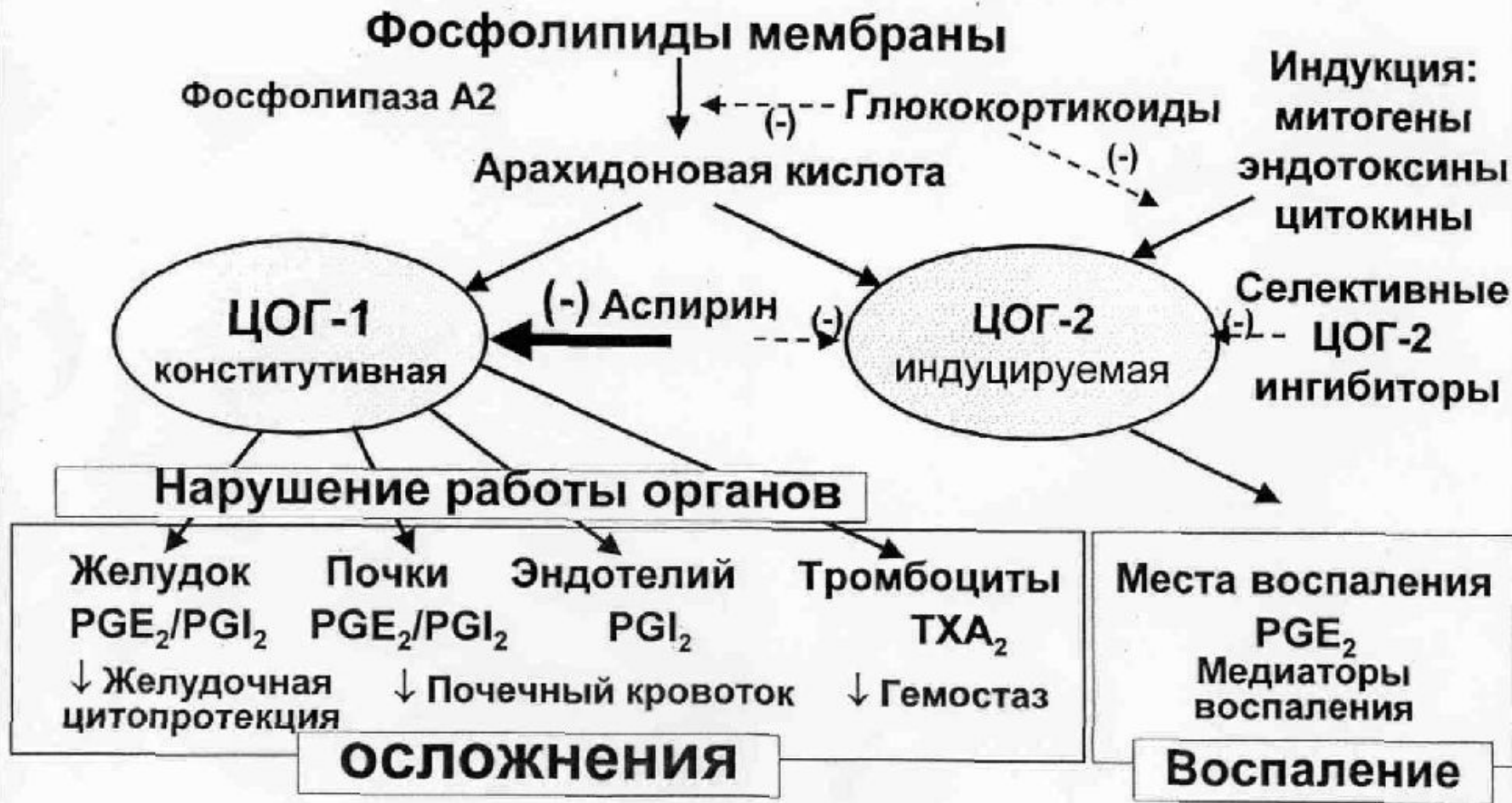
1853г. Гоффман, работавший в компании «Байер», синтезировал ацетилсалициловую кислоту

1899г. Дрезер ввел её в употребление под названием аспирин

Природные салицилаты вскоре были вытеснены с рынка более дешёвыми синтетическими

# Механизм действия аспирина

в модификации по J.Vane, 1994 год



# Фармакологические эффекты НПВС

- ◆ **Анальгезирующий** (снижение болевой чувствительности нейронов, нарушение проведения импульсов на уровне спинного мозга, активация опиоидных рецепторов)
- ◆ **Жаропонижающий** (уменьшение синтеза простагландина E2 в области преоптических ядер гипоталамуса → ↓цАМФ в ядрах → снижение температуры тела до нормы, вследствие ↓ теплопродукции и ↑ теплоотдачи)
- ◆ **Противовоспалительный** (уменьшение синтеза простагландинов → стабилизация мембран лизосом, торможение активации нейтрофилов, нарушение высвобождения из них медиаторов воспаления. Влияют на фазы экссудации и пролиферации и оказывают симптоматическое действие)
- ◆ **Антиагрегационный** (↓ синтеза проагрегационного агента тромбоксана A2 → ↓ агрегации тромбоцитов )

# КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

## 1. Производные салициловой к-ты

- Ацетилсалициловая кислота

## 2. Производные пиразолона

- Метамизол (анальгин)
- Клофезон
- Фенилбутазон

## 3. Производные уксусной кислоты

- Диклофенак
- Ацеклофенак
- Индометацин
- Сулиндак
- Кеторолак
- Этодолак

## 4. Производные пропионовой к-ты

- Ибупрофен
- Напроксен
- Кетопрофен
- Флубрипрофен

## 5. Производные никотиновой к-ты

- Нифлумовая кислота

## 6. Производные оксикамов

- Пироксикам
- Лорноксикам
- Мелоксикам

## 7. Производные антрациловой к-ты

- Флуфенамовая кислота
- Мефенамовая кислота

## 8. Коксибы

- Целекоксиб
- Вальдококсиб
- Эторикоксиб
- Лумиракоксиб

## 9. Производные других химических соединений

- Нимесулид
- Набуметон

# Концепция двух изоформ ЦОГ (Vane и соавт.1994)

Физиологические  
Стимулы



Активность ЦОГ-1

PGE2

PGI2

TXA2

Гастропротекция  
Функция тромбоцитов  
Функция почек  
Регуляция микроциркуляции

Медиаторы воспаления  
(ИЛ-1, ФНО)



Экспрессия ЦОГ-2

PGE2



Воспаление

Лихорадка  
Отек  
Покраснение  
Нарушение функции



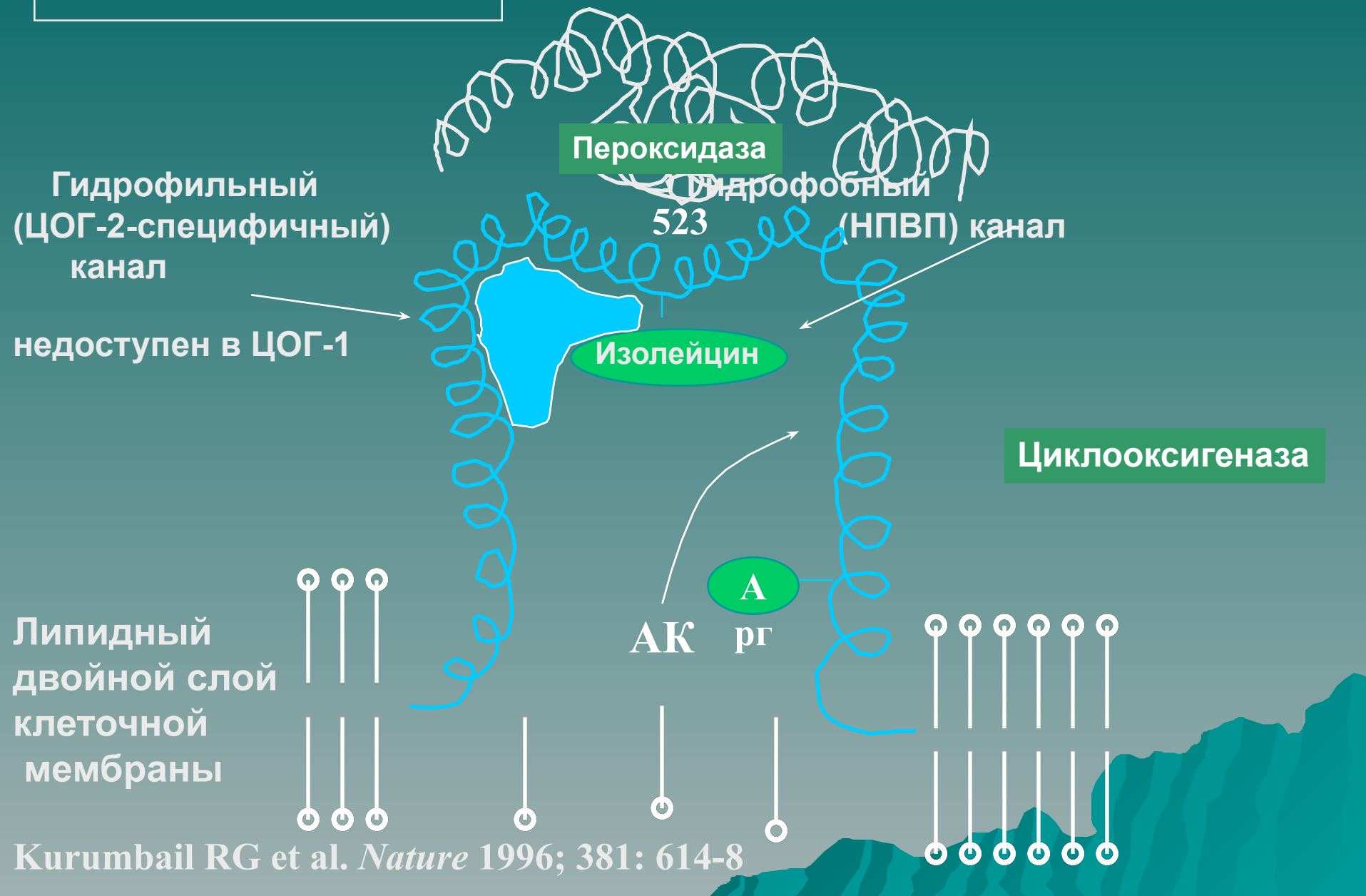
# «Новая» классификация НПВС с учетом селективности в отношении ингибиции изоформ ЦОГ

- ◆ **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-1**  
(аспирин в низких дозах)
- ◆ **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-3** (парацетамол).
- ◆ **НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ**  
(большинство НПВС)
- ◆ **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2**  
(мелоксикам, набуметон, этодолак, нимесулид)
- ◆ **ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2** (целекоксиб, рофекоксиб)

Арг = аргинин

АК = арахидоновая кислота

# ЦОГ-1



Вал = валин

Арг = аргинин

АК = арахидоновая кислота

# ЦОГ-2

Пероксидаза

523

В  
а  
л

АК

А  
рг

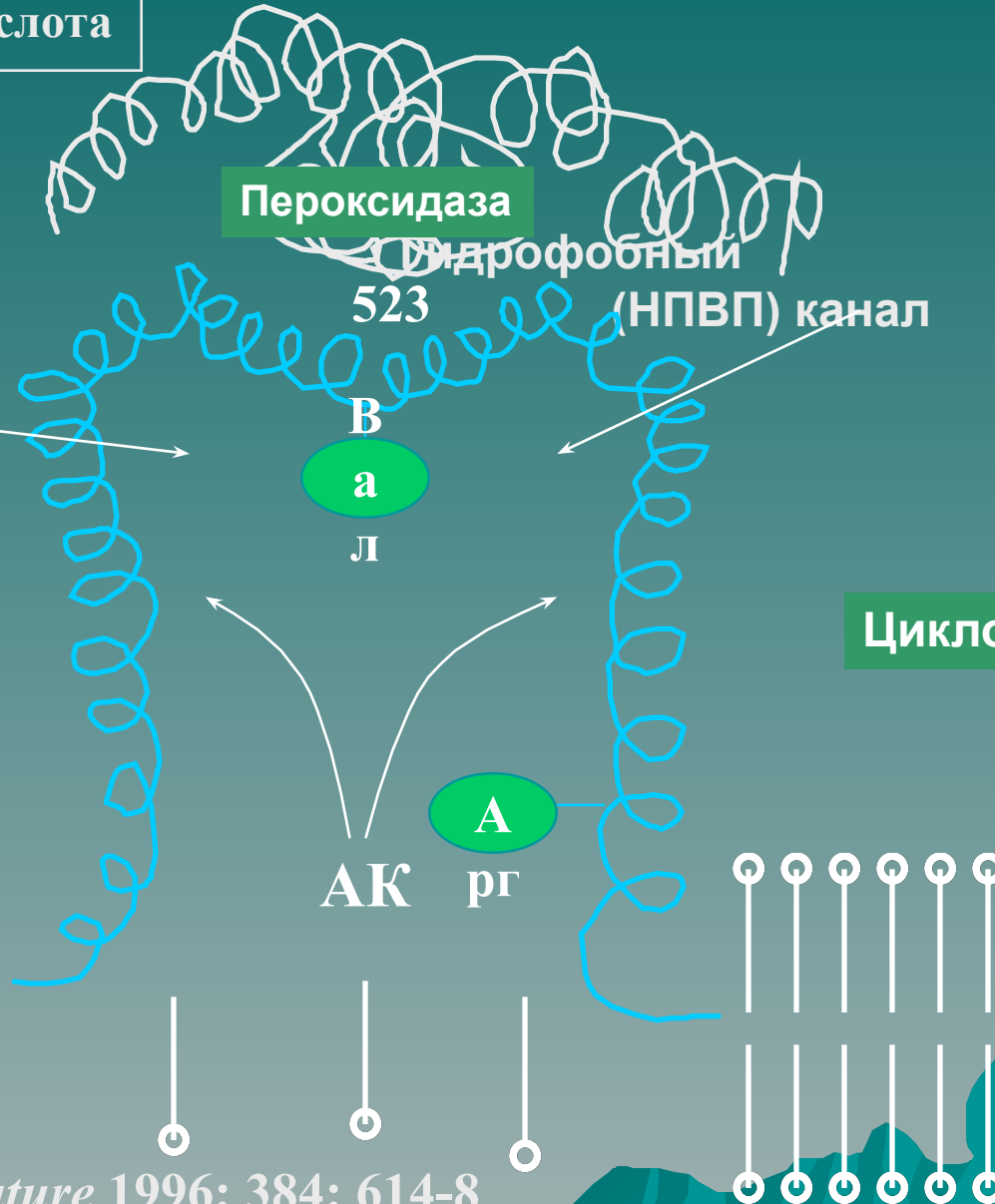
Циклооксигеназа

Гидрофильный  
(ЦОГ-2-специфичный)  
канал

Гидрофобный  
(НПВП) канал

Липидный  
двойной слой  
клеточной  
мембраны

Kurumbail RG et al. *Nature* 1996; 384: 614-8



# КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС ПО СИЛЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА

Действие	Препараты
Максимальное	Нимесулид Целекоксиб Мелоксикам Ацеклофенак Диклофенак Индометацин
Умеренное	Пироксикам Напроксен Бутадион
Минимальное	Ибупрофен Анальгин Амидопирин

# ЭФФЕКТЫ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

ВЕЩЕСТВА	 анальгетический	 жаропонижающий	 противовоспалительный
Кислота ацетилсалициловая	+ +	+ + +	+ +
Амидопирин	+ + +	+ + +	+ +
Анальгин	+ + +	+ + +	+ +
Бутадион	+	+	+ + +
Парацетамол	+ +	+ +	-

# НЛР НПВС, связанные с их фармакодинамическими эффектами

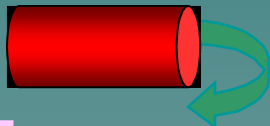
## 1. Желудочно-кишечные расстройства

(прямое раздражающее действие и уменьшение синтеза цитопротекторных простагландинов)



- ⇒ Диспепсия, боли, тошнота (34-46%)
- ⇒ эндоскопические эрозии и язвы (80%)
- ⇒ Язвы - кровотечения/перфорации (15-17%)

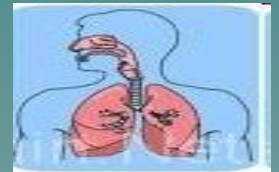
## 2. Геморрагический синдром



- ⇒ Кровотечение

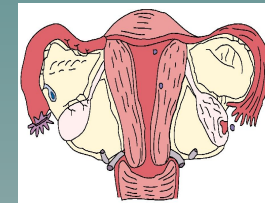
## 3. Бронхоспазм (аспириновая триада

(↑ лейкотриенов): полипоз носа, астма, непереносимость аспирина, тартразина)



## 4. Токолитический эффект

(перенашивание или невынашивание беременности, преждевременное закрытие артериального протока)

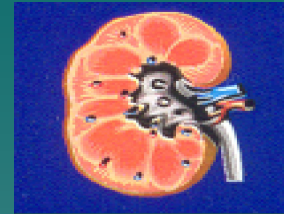


## 5. Некроспермия

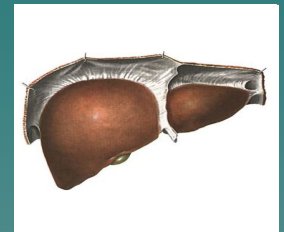


# НЛР НПВС, связанные с их токсическими эффектами

1. **Нефротоксичность** (анальгетическая нефропатия + ↓ синтеза простагландинов → ухудшение почечного кровотока → отёки, ↑Na, K, креатинина, АД)



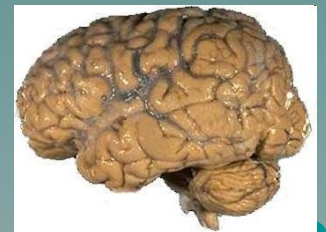
2. **Гепатотоксичность** (↑ трансаминаз, желтуха, лекарственный гепатит - диклофенак )



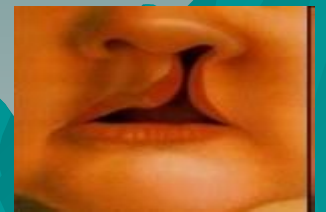
3. **Гематотоксичность** (апластическая анемия, агранулоцитоз - пиразолоны)



4. **Нейротоксичность** (головная боль, головокружение - индометацин)



5. **Тератогенность** (расщепление верхнего нёба у плода - аспирин)



# Риск возникновения НПВС-гастропатий

- ◆ Кеторолак
- ◆ Индометацин
- ◆ Напроксен
- ◆ Ибупрофен
- ◆ Нимесулид, мелоксикам, коксибы



С  
н  
и  
ж  
е  
н  
и  
е  
р  
и  
с  
к



# Рекомендации по профилактике НПВС-индуцированных язв желудка и 12-перстной кишки

*«У пациентов, имеющих высокий риск кровотечения или перфорации, вследствие НПВС-индуцированных язв, следует рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов протонной помпы. Антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, как было показано, предотвращают только язву 12-перстной кишки, и поэтому не могут быть рекомендованы в профилактических целях».*

Исследование **OMNIUM** показало высокую эффективность омепразола 20-40 мг/сут при НПВС-индуцированных гастропатиях

# Другие способы преодоления гастротоксичности НПВС

## ▣ ГАСТРОЦИТОПРОТЕКЦИЯ

Заместительная терапия синтетическими аналогами простагландина E. **Мизопростол** (800 мкг/сут в 4 приёма) показал высокую эффективность в лечении НПВС-индуцированных гастропатий (исследование MUCOSA). **Артротек**=мизопростол+диклофенак. Недостатки: неудобная схема, системные НЛР, высокая стоимость

## ▣ МОНОТЕРАПИЯ НЕВСАСЫВАЮЩИМИСЯ АНТАЦИДАМИ (маалокс) И СУКРАЛЬФАТОМ

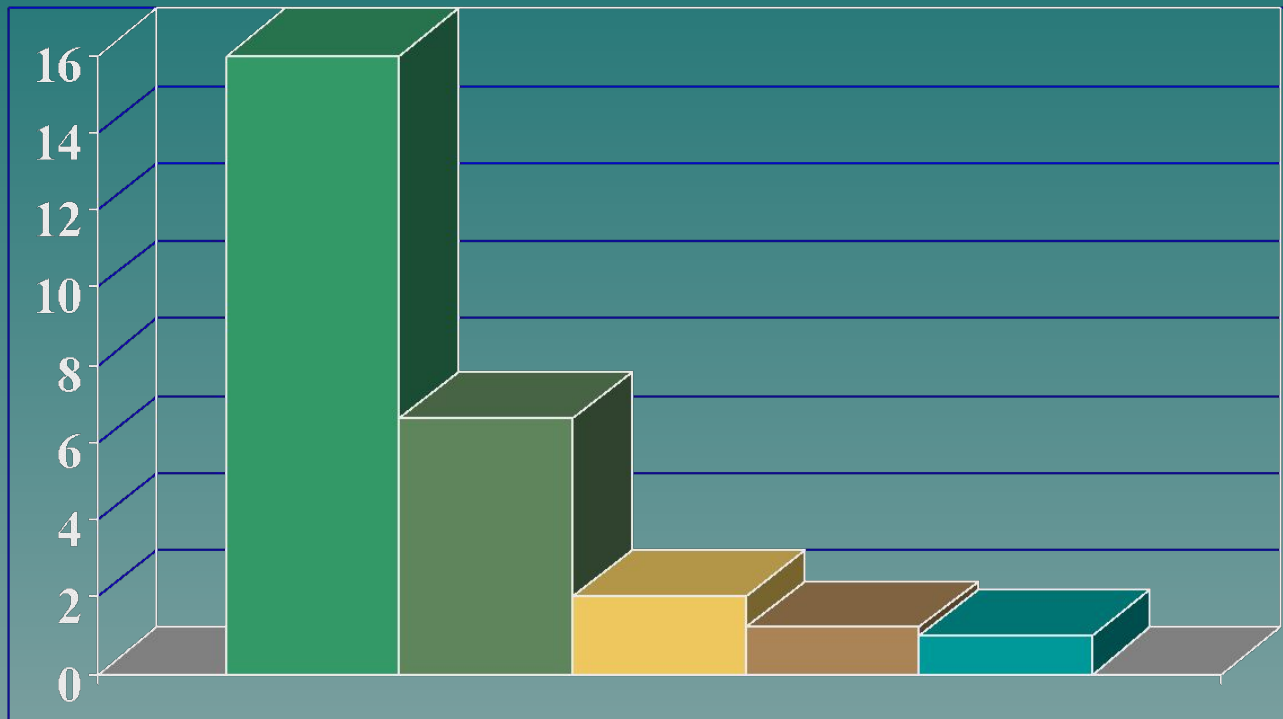
Эффект незначительный и только симптоматический.

## ▣ ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ ПРИЕМА НПВС

(снижение дозы, изменение пути введения, кишечнорастворимых лек. формы)

## ▣ ПРИМЕНЕНИЕ ЦОГ-2 СЕЛЕКТИВНЫХ ЛС

# Относительный риск агранулоцитоза при применении ненаркотических анальгетиков (Martinez и соавт. 1995)



# Побочные эффекты НПВС

НЛР	Неселективные ингибиторы ЦОГ	Ингибиторы ЦОГ-2
Поражение слизистой ЖКТ	+	-
Нарушение агрегации тромбоцитов	+	-
Нарушение родовой деятельности	+	+
Нарушение функции почек	+	+/-
Аллергические реакции	+	Не известно

# Селективные ингибиторы ЦОГ-2- решение проблемы безопасности НПВС?

- ◆ Длительное применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может приводить к значительному риску сердечно-сосудистых осложнений (ХСН, ОИМ - рофекоксиб), вероятно обусловленному дисбалансом между простаглинном и тромбоксаном в сторону увеличения синтеза последнего и повышения агрегации.
- ◆ Эти ЛС не рекомендуют пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, возможна их комбинация с низкими дозами аспирина.
- ◆ Из 919 больных длительно принимавших Целекоксиб у 9 развилась ОПН (WHO, 2000)
- ◆ Селективные ингибиторы ЦОГ-2 задерживают заживление язв желудка (Scrip, 2001)
- ◆ Распространенность обратимого бесплодия среди женщин, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2 в 2 раза выше, чем в общей популяции (Scrip, 2001)

**Специфические ингибиторы  
ЦОГ-2 лишены  
нежелательных эффектов в  
отношении функции почек  
и взаимодействия с  
гипотензивными  
препаратами, характерных  
для неселективных НПВП**

J.Frolich, D.Stichtenoth



# Синдром Рея

- ◆ Синдром Рея представляет собой острое заболевание, характеризующиеся тяжелой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек.
- ◆ Развитие синдрома Рея связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, после перенесенных вирусных инфекций (гриппа, ветряной оспы и т.д.).
- ◆ Чаще всего синдром Рея развивается у детей с возрастным пиком в 6 лет.
- ◆ При синдроме Рея отмечается высокая летальность, которая может достигать 50%.

# Протокол №2 Президиума Фармкомитета РФ (26 октября 2000 года)

*«В инструкции к метамизол-  
содержащим лекарственным  
препаратам ввести следующие  
ограничения:*

- ◆ *Длительность применения метамизола без контроля врача не должна превышать 3 дней*
- ◆ *У детей до 12 лет метамизол может использоваться только по назначению врача»*



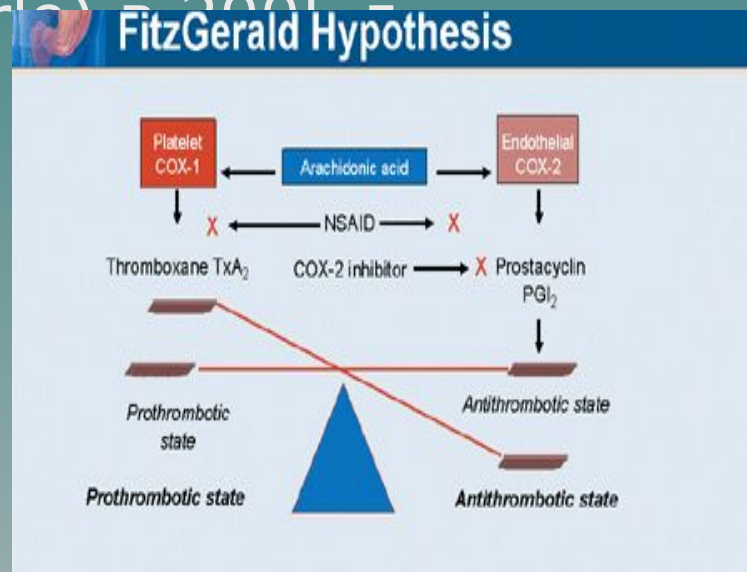
# Высокоселективные НПВС

## ЦОГ-2 (коксибы)

Несколько высокоселективных НПВС были выведены с рынка из-за неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы:

- рофекоксиб (Vioxx, Merck & Co) в 2004 г.
- вальдекоксиб (Bextra, Searle) в 2005 г.


Было выявлено, что эти препараты вызывали увеличение риска сердечно-сосудистых событий



# Выбор препарата для купирования болевого синдрома

- Для эффективного купирования болевого синдрома препарат должен обладать следующими качествами:
  - Обратимо ингибировать циклооксигеназу
  - Оказывать быстрое анальгетическое действие
  - Иметь невысокий риск возникновения нежелательных реакций и осложнений в месте введения
  - Иметь различные формы выпуска и дозировки, обеспечивая удобство применения и гибкость дозирования

**Данным критериями полностью отвечает препарат  
лорноксикам  
(Ксефокам)**



# Ксефокам - описание

- *Международное непатентованное название – лорноксикам*
- *Фармакотерапевтическая группа – нестероидный противовоспалительный препарат*
- *Класс – оксикамы*
- *Формы выпуска:*
  - лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 8 мг №5
  - таблетки покрытые оболочкой 4 мг № 10
  - таблетки покрытые оболочкой 8 мг № 10
  - Ксефокам рапид таблетки покрытые оболочкой 8 мг № 12

# Обзор фармакокинетики различных форм препарата Ксефокам

Время достижения максимальной концентрации в плазме	Ксефокам таблетки	90 минут
	Ксефокам для инъекций	20 минут
	Ксефокам Рапид	30 минут
Биодоступность		99-100%
	С приемом пищи	≥70%
Связывание протеинами плазмы		99%
Период полувыведения из плазмы		3-4 часа
Выведение	С мочой	33%
	С калом	66%
Метаболизм	Печенью 100%	CYP4502C9


# Ксефокам - показания к применению

- Кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения, в том числе:
  - При травмах
  - После оперативных вмешательств
  - При альгодисменорее
  - При люмбоишиалгии
- Симптоматическая терапия ревматических заболеваний :
  - Ревматоидный артрит
  - Остеоартроз
  - Анкилозирующий спондилит
  - Суставной синдром при обострении подагры

# Ксефокам (лорноксикам) - характеристики

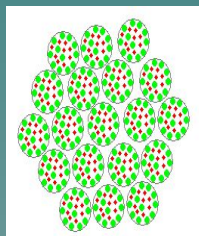
- Мощный, сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Все формы препарата Ксефокам быстро абсорбируются и имеют равную биодоступность, таким образом, нет необходимости в корректировке дозы при переключении с инъекционной терапии на пероральную форму
- Имеет короткий период полувыведения - исключает накопление в плазме, снижая риск дозозависимых побочных реакций

# Ксефокам (лорноксикам) - характеристики

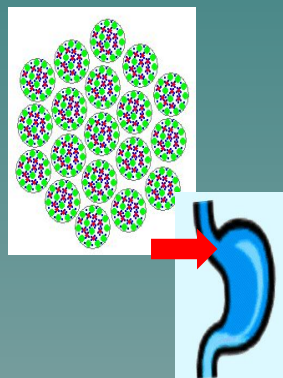
- Удобен в применении у лиц пожилого возраста с сохраненной функцией почек и печени, т.к. при этом не требуется проводить корректировку дозы
  - Имеет выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие
  - Ксефокам Рапид более быстро всасывается по сравнению со стандартными таблетками – возможность быстрого купирования боли при необходимости
- 

# Ксефокам Рапид – быстродействующая форма Ксефокама

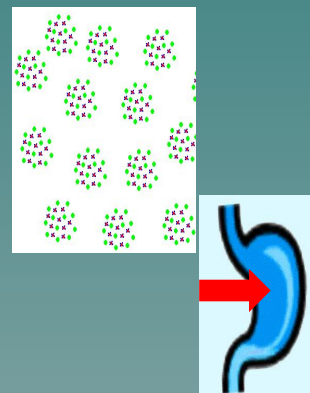
В быстровысвобождаемой форме Ксефокам Рапид лорноксикам заключен в гранулы, содержащие бикарбонат натрия, которые создают слабощелочное микроокружение в желудке и способствуют скорейшему растворению



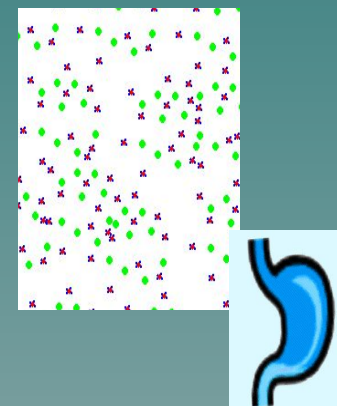
В таблетках Ксефокам Рапид лорноксикам содержится внутри гранул, в состав которых также входит бикарбонат натрия



В желудке гранулы смачиваются жидкостью, что приводит к созданию слабощелочной микросреды внутри гранул



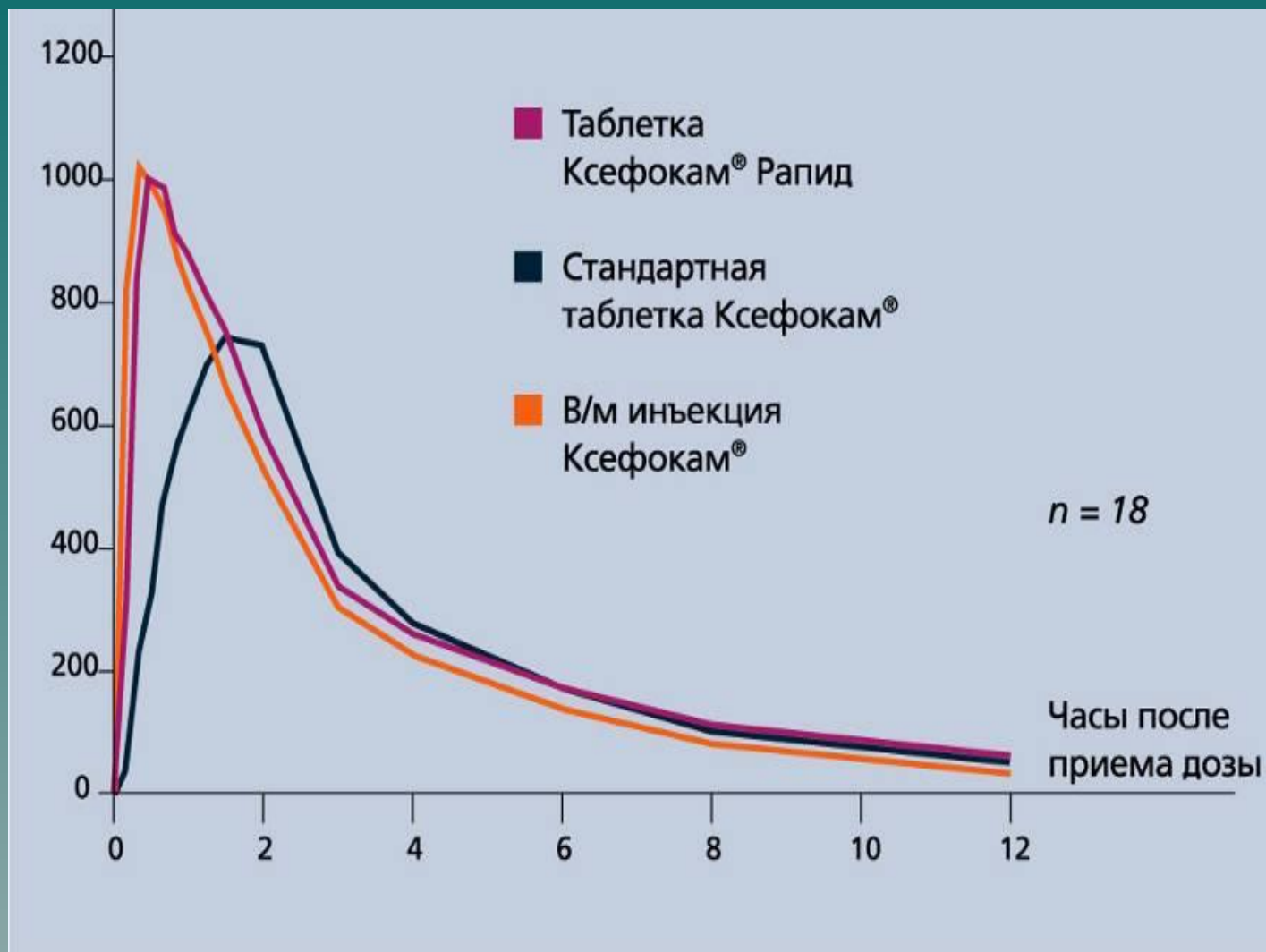
Во время пассажа через желудок лорноксикам растворяется в щелочной микросреде, создающейся внутри гранул



Гранулы распадаются, и лорноксикам растворяется полностью без образования осадка, становясь биодоступным для быстрого всасывания и проникновения в кровоток



## Ксефокам рапид действует также быстро, как в/м инъекция



\*Radhofer-Welte S., Dittrich P., Simin M., Branebjerg P. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. Clin Drug Investig. 2008;28(6):345-351.

# Различная чувствительность (возможно генетически детерминированная) к действию НПВП

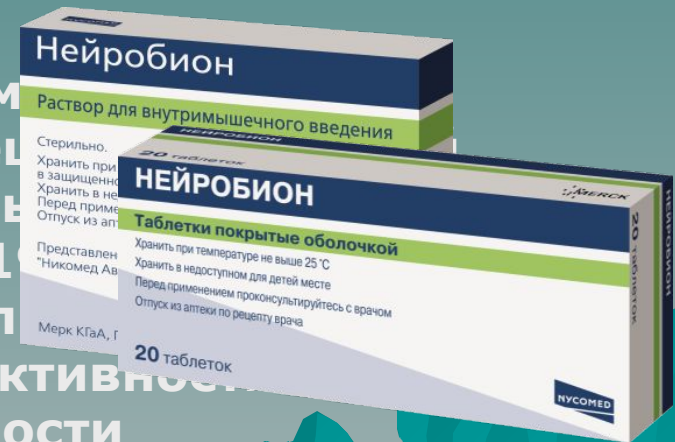
- **Полиморфизм P450 на фармакокинетику**

- **Диклофенак натрия -24%**
- **Метамизол – 2 – 4 %**
- **Лорноксикам – 1 – 2 % - т.е. лишь 1-2% пациентов могут быть не чувствительны к действию препарата**

(Unsel, Radhofer-Welte et al. 1994).

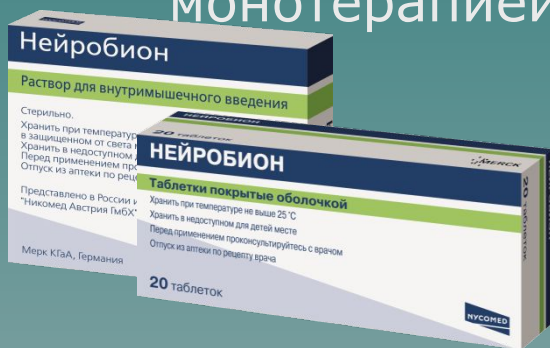
# Нейробион – комплексный препарат витаминов группы В

- ◆ Содержит три нейротропных витамина группы В (В1, В6, В12) и в ампулах, и в таблетках – возможность ступенчатой терапии
- ◆ Оптимальные дозировки витаминов группы В, обеспечивающие выраженное анальгетическое действие
- ◆ Ампулы не содержат лидокаин – можно применять у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью, у пациентов пожилого возраста
- ◆ Нейробион – препарат, производимый известным производителем – немецкой фирмой Мерк, был первым комбинированным препаратом витаминов группы В (продается с 1957 года) в 67 странах мира – длительный опыт применения является гарантией высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности



# Сочетание Ксефокама и Нейробиона при боли в спине

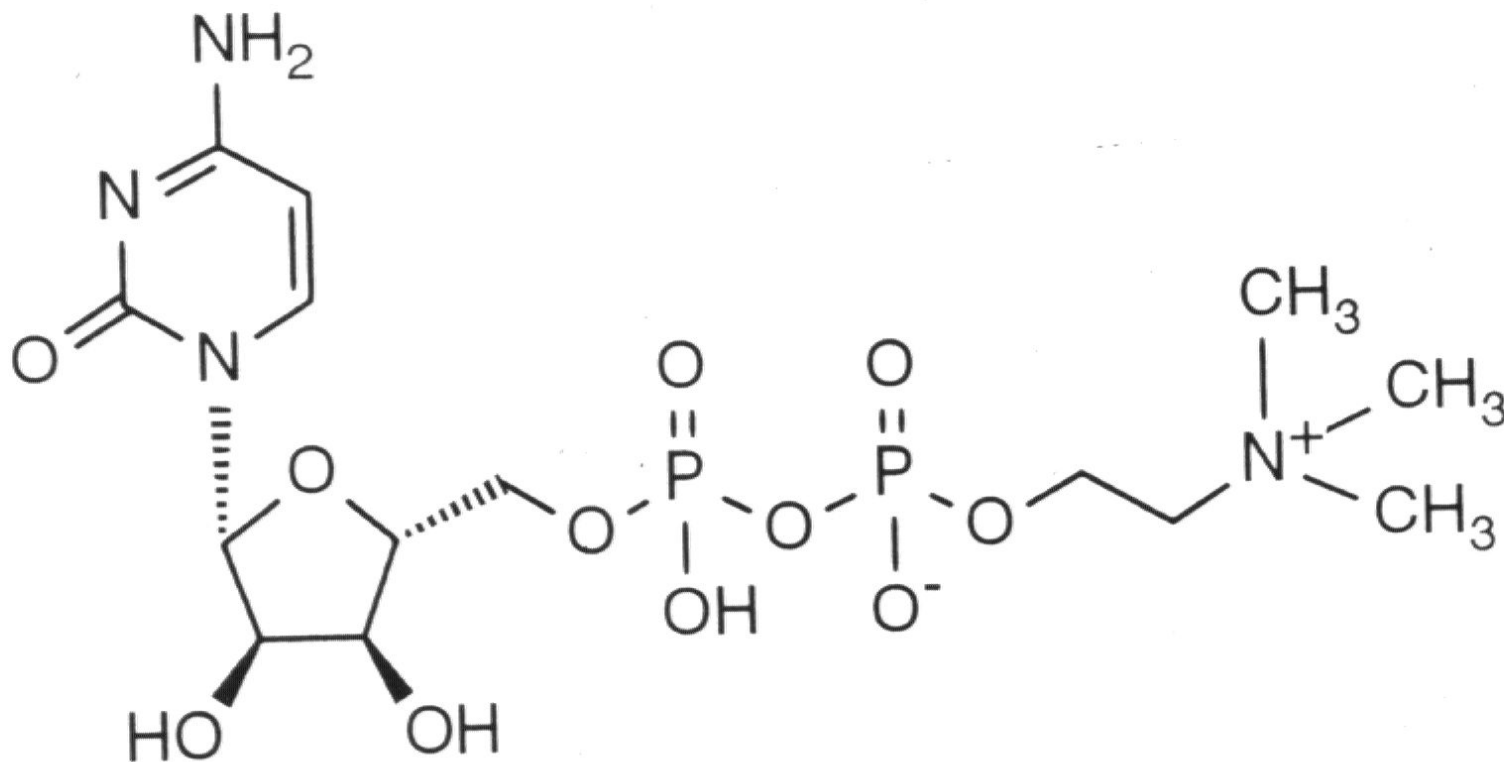
- ◆ Усиление анальгетического эффекта по сравнению с монотерапией
- ◆ Более быстрое наступление эффекта по сравнению с монотерапией



+



# ЦИТИКОЛИН ЦЕРАКСОН®



# Ключевые клеточные процессы в борьбе с ишемией и гибелью клеток

## Нейропротекция

- ◆ **Комплекс внутриклеточных реакций и механизмов, направленных на предупреждение нейронального повреждения и гибели клеток. Включает в себя активацию антиоксидантных ферментов, деактивацию каспаз, нормализацию**

## Нейрорегенераци я

- **Комплекс внутриклеточных реакций и механизмов, направленных на восстановление уже поврежденных клеток или структур. Включает в себя механизмы нейропластичности, нейро- и ангиогенеза**

# Строение и функции клеточной мембраны

◆ **Клеточная мембрана** представляет собой двойной слой (бислой) молекул класса липидов, большинство из которых представляет собой так называемые сложные липиды — фосфолипиды

◆ В зависимости от входящего в их состав многоатомного спирта принято делить фосфолипиды на три группы:

✓ глицерофосфолипиды — содержат остаток глицерина  
– фосфатидилхолины (лецитины)

✓ фосфофинголипиды — содержат остаток сфингозина

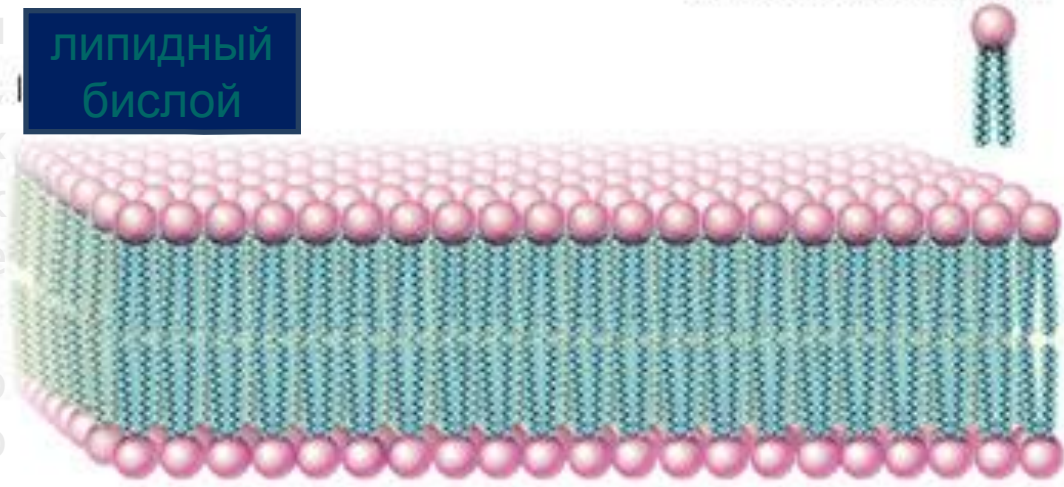
– сфингомиелины

– фосфинголипиды

фосфолипи

д

липидный бислой



гидрофобны  
е «хвостики»

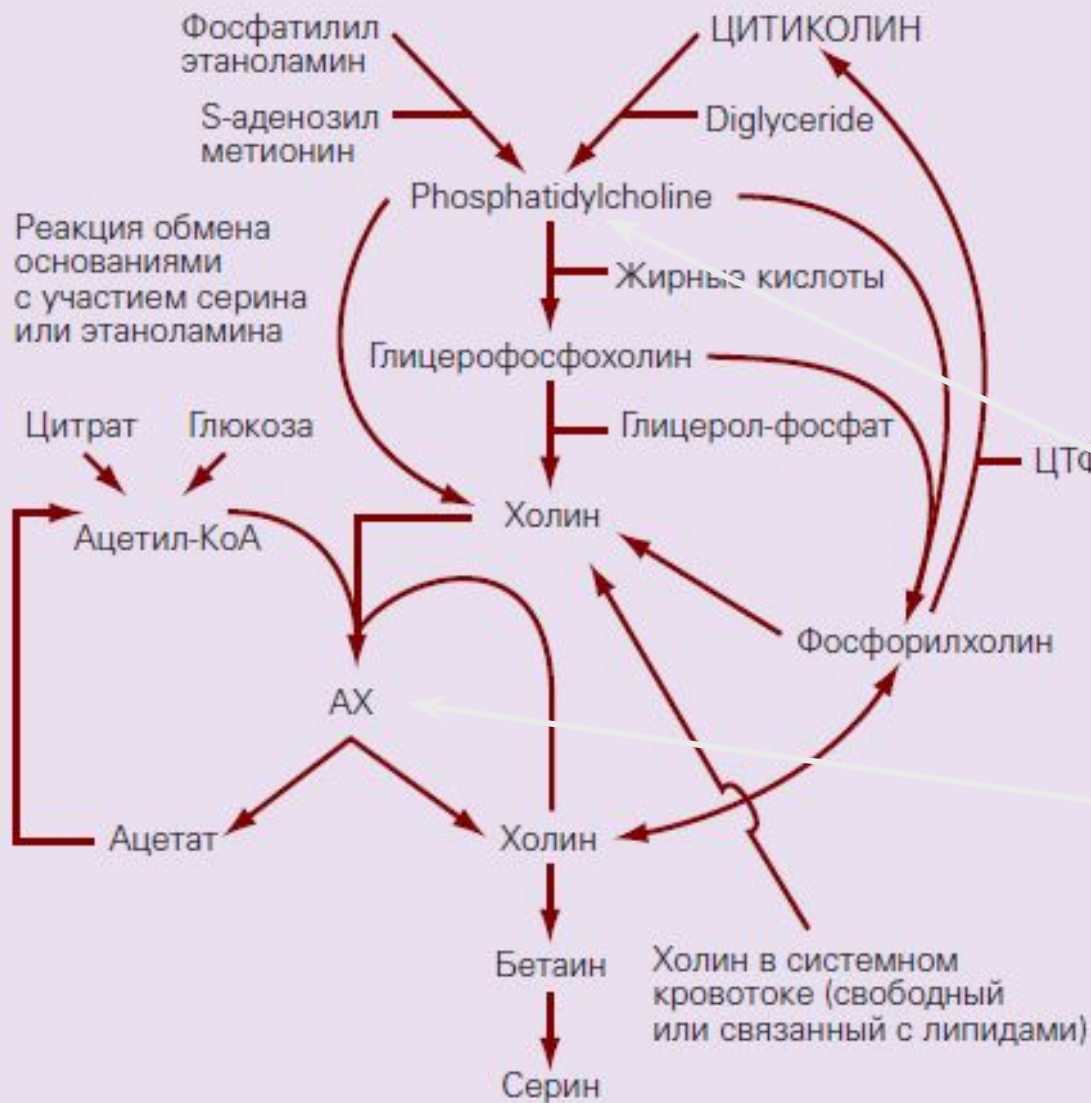
гидрофильные  
«головки»

## Функции клеточной мембраны:

- поддержание гомеостаза и разделение клетки на отделы
- ферментная активность, связанная с мембранными системами
- адекватная работа рецепторного аппарата
- проведение нервного импульса и



# Связь между цитиколином, метаболизмом холина, фосфолипидами головного мозга и ацетилхолином

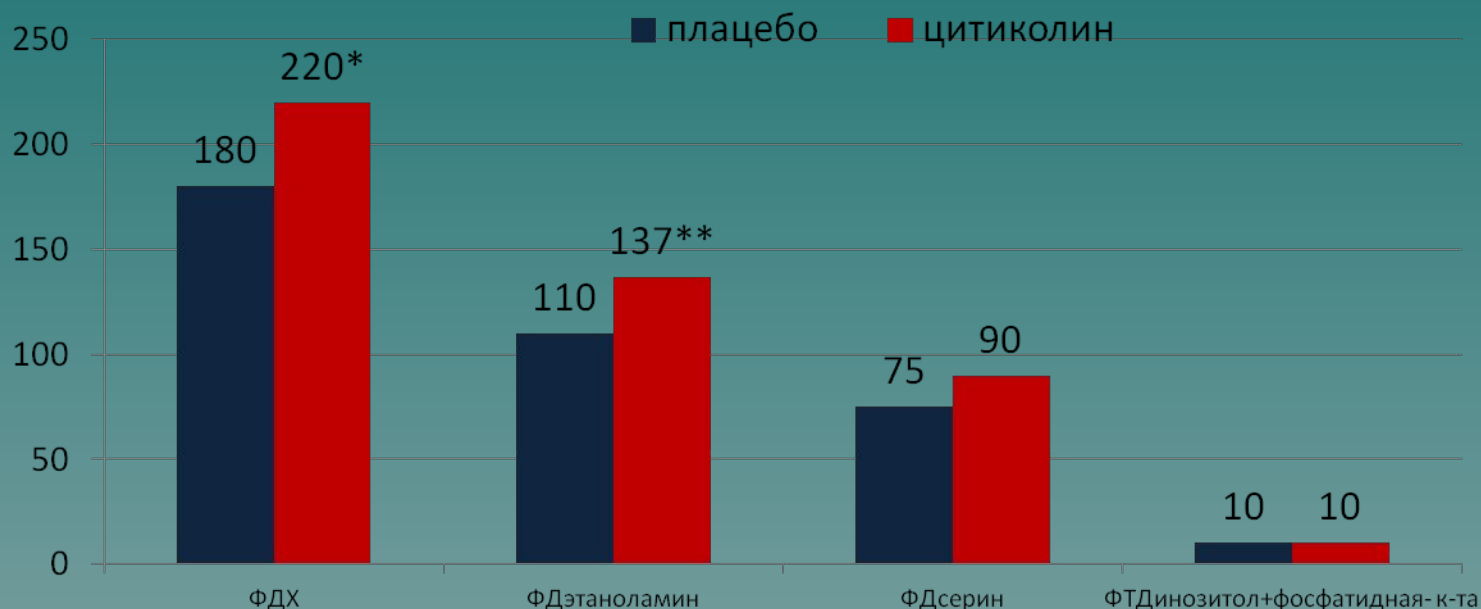


- **Цитиколин** (цитидин дифосфохолин или ЦДФ-холин) - мононуклеотид, содержащий в своей химической структуре рибозу, цитозин, пирофосфат и холин
- цитиколин – необходимое промежуточное вещество в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран
- цитиколин также служит в качестве экзогенного источника холина для синтеза ацетилхолина



# Цитиколин влияет на содержание фосфолипидов мембран нейронов в головном мозге

В исследованиях *in vitro* с использованием тканей нервной системы было показано, что гипоксия индуцирует уменьшение синтеза структурных фосфолипидов мембран

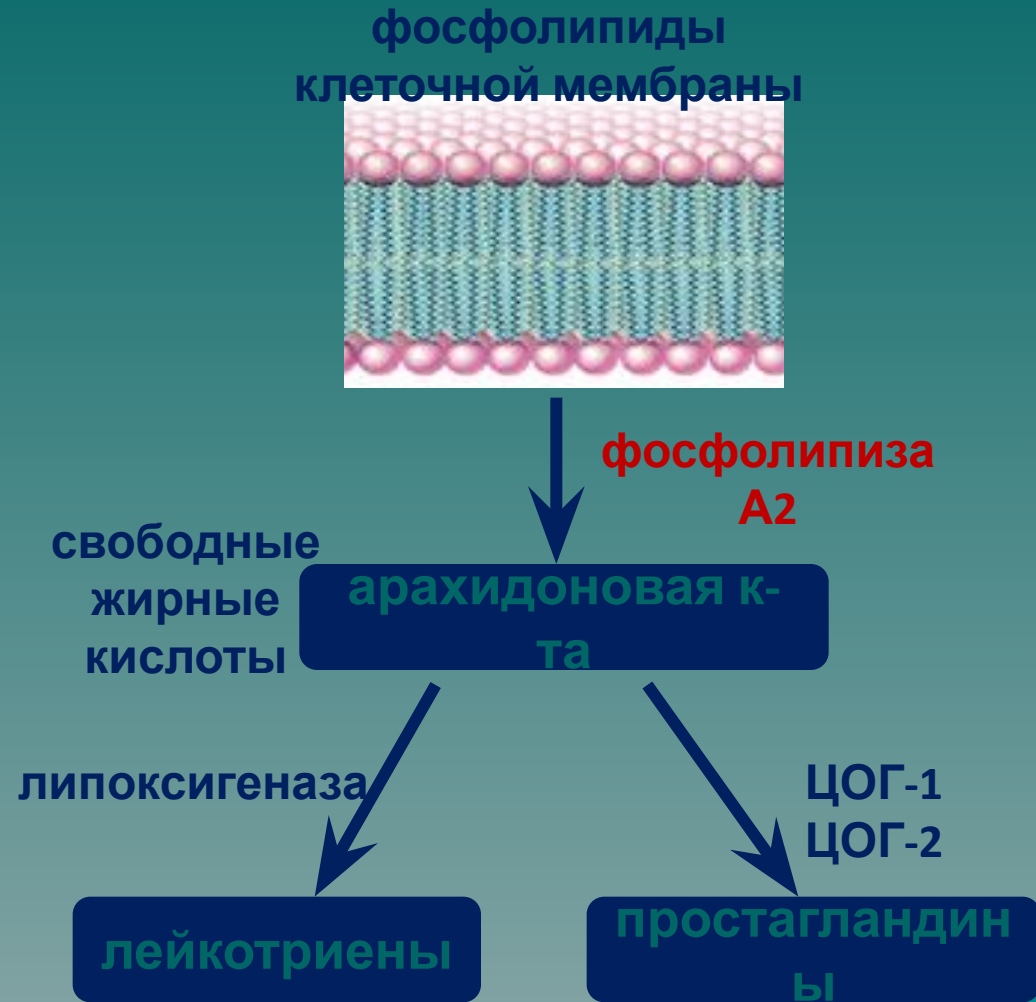


\*-  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо  
\*\*-  $p < 0,01$  в сравнении с плацебо

**Цитиколин в дозе 500 мг/кг/сут при длительном применении достоверно увеличивал уровни фосфатидилхолина (ФДХ) и фосфатидилэтаноламина (ФДЭтаноламина) в головном мозге крыс**

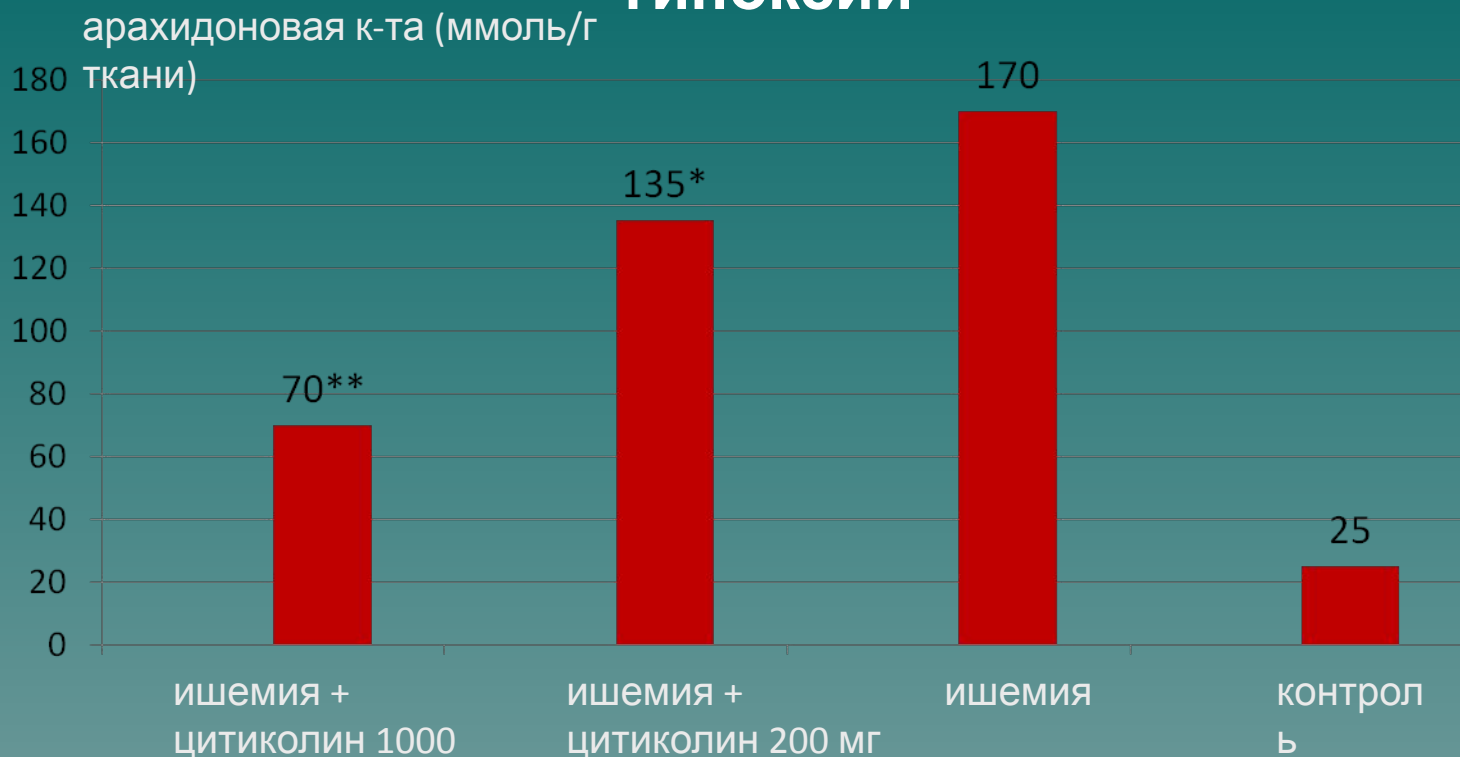
# Фосфолипаза A2 и роль при гипоксии

◆ **Фосфолипаза A2** – фермент семейства фосфолипаз, который расщепляет фосфолипиды мембран и делает мембраны проницаемыми для ионов. Этот фермент активируется ионами кальция. Активация этого фермента в условиях гипоксии приводит к разрушению фосфолипидов мембран митохондрий, в результате они не способны синтезировать АТФ. Клетка, содержащая такие митохондрии, уже не жизнеспособна. Гидролиз фосфолипазой липидов мембран сопровождается накоплением свободных жирных кислот, которые в дальнейшем вовлекаются в процессы перекисного окисления липидов и образования медиаторов воспаления



# цитиколин ингибирует фосфолипазу A2 и уменьшает образование свободных жирных кислот в условиях

## ГИПОКСИИ



\*-  $p < 0,05$  в сравнении с ишемией

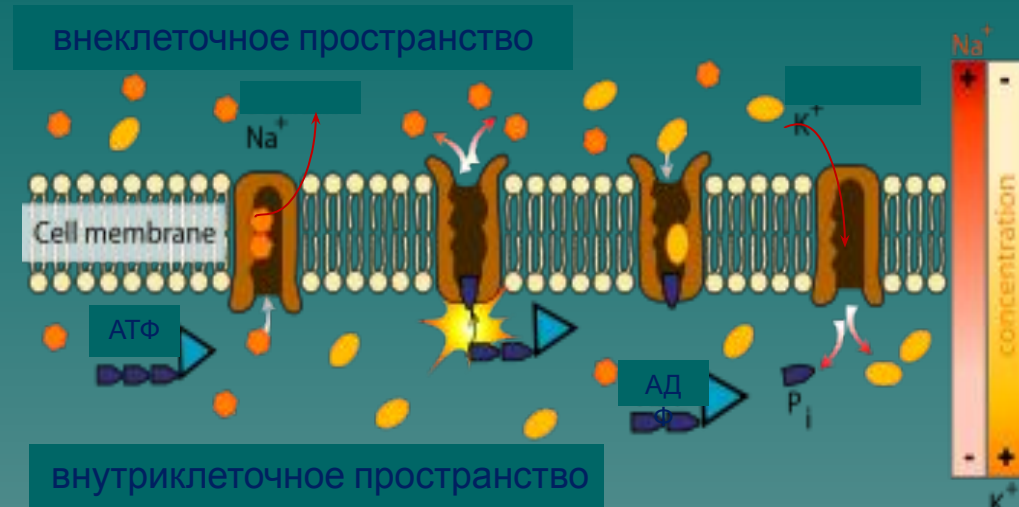
\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с ишемией

В экспериментах было показано, что цитиколин снижает активность фосфолипазы A2 и уменьшает высвобождение свободных жирных кислот в условиях гипоксии

На основании этих характеристик цитиколин считается неспецифическим ингибитором фосфолипазы A2 на внутриклеточном уровне

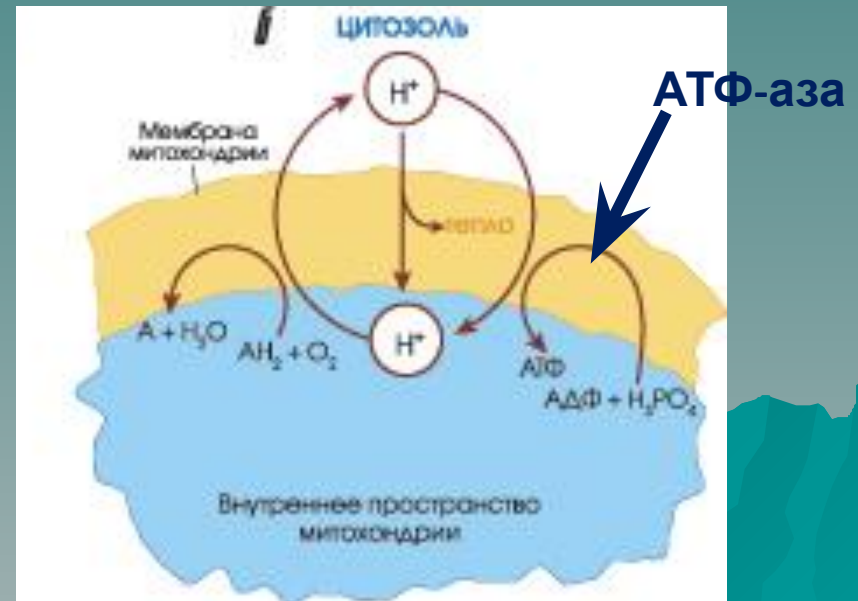
# Роль Na/K АТФ-азы и митохондриальной АТФ-азы

- ♦ **Na/K АТФ-аза** – фермент семейства транспортных АТФаз, находится в клеточной мембране. Основное назначение — поддерживать клеточный потенциал и регулировать клеточный объём. Она изнутри клетки «забирает» ионы  $\text{Na}^+$ , затем расщепляет молекулу АТФ и присоединяет к себе фосфат. Далее «выбрасывает» ионы  $\text{Na}^+$  из клетки и забирает ионы  $\text{K}^+$  из внешней среды внутрь клетки



- ♦ Митохондриальная АТФ-аза – фермент, осуществляющий превращение АДФ в АТФ в митохондриях

- ♦ При гипоксии происходит угнетение работы этих ферментов, что ведет к нарушению реализации многочисленных клеточных функций и процессов нормального функционирования клеток

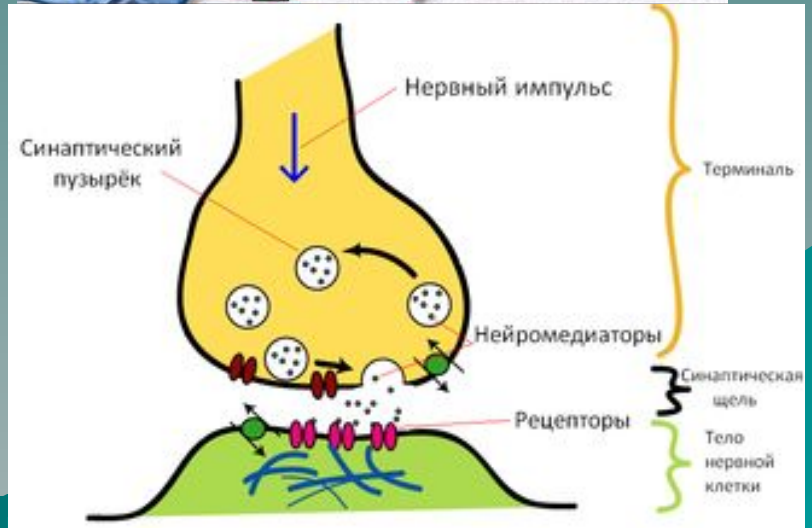
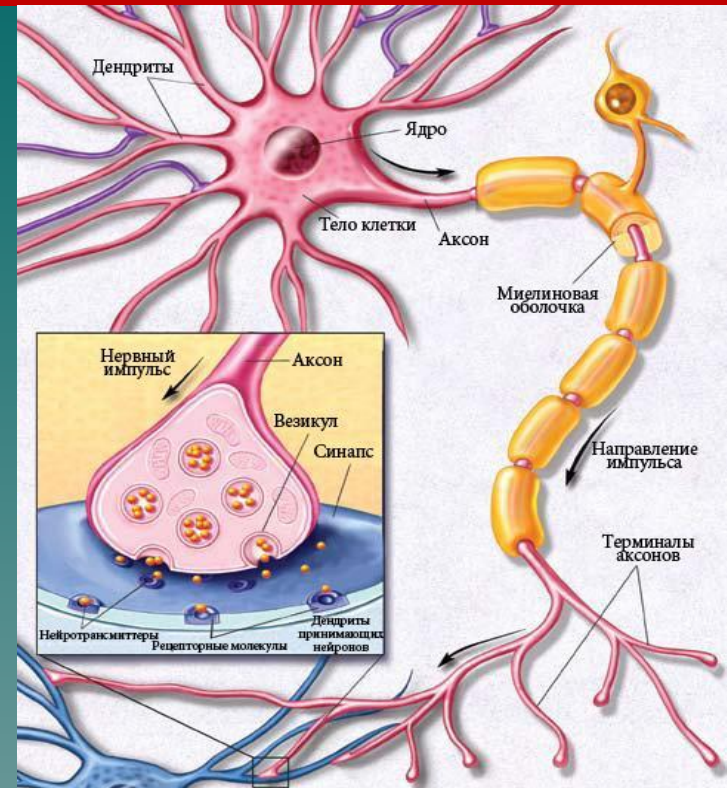


# Цитиколин восстанавливает работу АТФ-аз

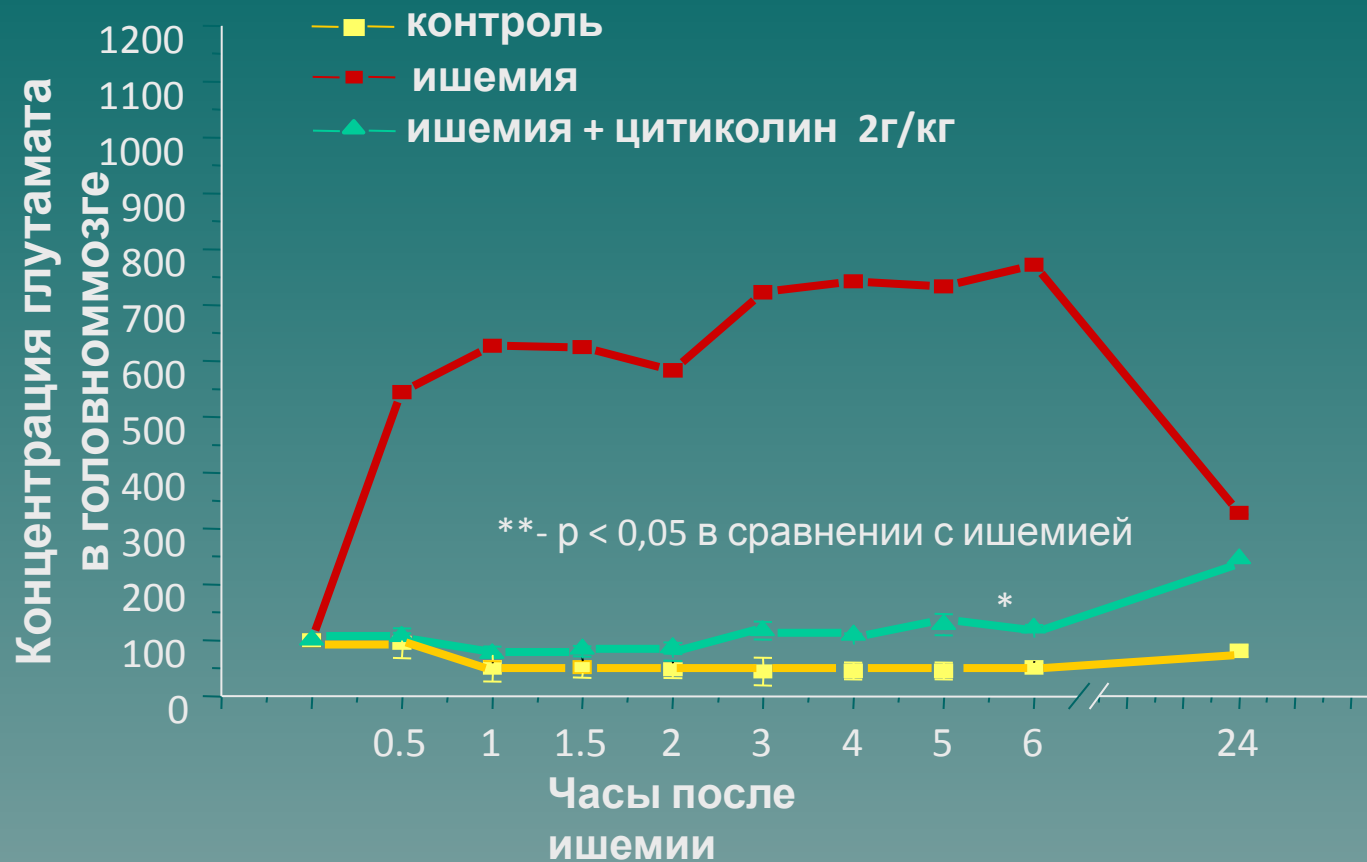
- ◆ В экспериментах было показано, что цитиколин восстанавливает активность митохондриальной АТФ-азы и мембранной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы, что приводит к подавлению активации фосфолипазы А2 в условиях гипоксии

# Функции и работа нейротрансмиттеров

- ◆ **Нейротрансмиттеры** – биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами через специфические рецепторы
- ◆ Основные нейромедиаторы:
- ✓ ГАМК, глицин вызывают «тормозящее» воздействие на нейроны, уменьшают выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот
- ✓ Глутамат – один из важных представителей класса «возбуждающих аминокислот». Играют важную роль в процессах эксайтотоксичности и гибели нейронов при гипоксии, а также участвуют в процессах памяти и обучения
- ✓ Дофамин – стимулирующий нейромедиатор, участвует в когнитивных процессах (внимание), движении и эмоциях



# Цитиколин снижает высвобождение глутамата в условиях ишемии



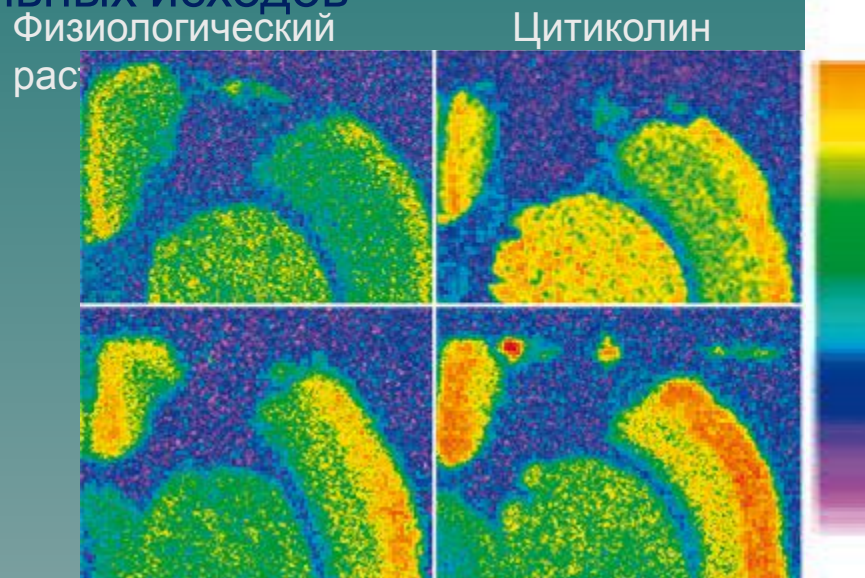
◆ В эксперименте было показано, что цитиколин, введенный за 1 час перед ишемией, значительно снижает уровень внеклеточного глутамата в головном мозге в течение 6 часов после ишемии



# Цитиколин увеличивает плотность связывания рецепторов глутамата через 28 дней после ишемии

Эксайтотоксичная постишемическая фаза, характеризующаяся избыточной активацией рецепторов к глутамату, очень короткая (в течение первого часа после эксайтотоксичного стимула) и затем приводит к развитию выраженного и длительного их дефицита. Следовательно, стимуляция NMDA-рецепторов через 24 и 48 часов после повреждения приводит к значительному улучшению функциональных исходов

*Связывание глутаматных рецепторов (AMPA и NMDA) на максимальной площади очага инфаркта после лечения цитиколином по сравнению с контрольной группой. На шкале справа показана относительная плотность связывания— от низкой (фиолетовый) до высокой (красный),  $p < 0,05$  в сравнении с контролем*



- ◆ **Цитиколин повышает плотность связывания рецепторов NMDA и AMPA вокруг зоны поражения через 28 дней после фототромботического инсульта у крыс и улучшает неврологический исход**
- ◆ **Таким образом, цитиколин модулирует работу глутаматных рецепторов**



# Цитиколин влияет на другие нейромедиаторы и синаптическую передачу

- ◆ Цитиколин увеличивает уровень дофамина, выступая в роли агониста дофаминовых рецепторов
- ◆ Цитиколин также увеличивает уровень норадреналина и серотонина в коре, полосатом теле и гиппокампе
- ◆ Цитиколин оказывает центральную холинергическую активацию, которая лежит в основе его сердечно-сосудистых и метаболических эффектов
- ◆ Также показано влияние цитиколина на опиоидные и ГАМК-рецепторы

# Сердечно-сосудистые эффекты цитиколина

Цитиколин вызывает центральную холинергическую активацию, выражающуюся в стимуляции  $m_2$ - и  $n$ -холинорецепторов, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему

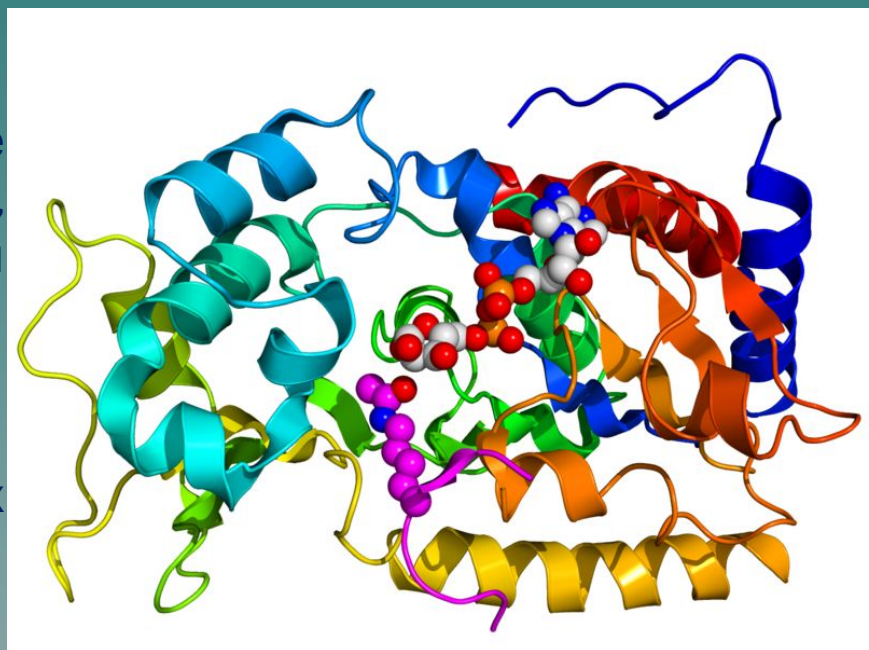
Орган	Стимуляция $n$ -холинорецепторов	Стимуляция $m_2$ -холинорецепторов
Сердце	-	Брадикардия Снижение сократимости Снижение АВ проводимости вплоть до блокады
Сосудистый тонус, АД	Повышение АД, обусловленное усиленным выделением адреналина надпочечниками, возбуждением симпатических ганглиев, а также прессорным рефлексом с каротидных клубочков	
Другие органы и системы	Стимуляция дыхания, высшей нервной деятельности, при больших дозах - тремор, судороги	Эффекты, характерные для активации парасимпатической нервной системы
Противопоказания к назначению препаратов, стимулирующих ЦНС	АГ, состояния при которых нежелательно повышение АД	Бронхиальная астма, тяжелые органические заболевания сердца (с нарушением проводимости), стенокардия, кровотечения из

# Сердечно-сосудистые эффекты цитиколина

- ◆ В экспериментах было показано, что:
- ◆ Цитиколин снижает ЧСС, что может быть обусловлено усилением м-холинергической передачи в проводящей системе сердца
- ◆ Цитиколин повышает АД вследствие активации н-холинорецепторов симпато-адреналовой системы с повышением концентрации в плазме катехоламинов (норадреналин) и вазопрессина, а также вследствие стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов
- ◆ **Таким образом, сердечно-сосудистые эффекты цитиколина обусловлены влиянием как на периферическую холинергическую, так и адренергическую передачу**

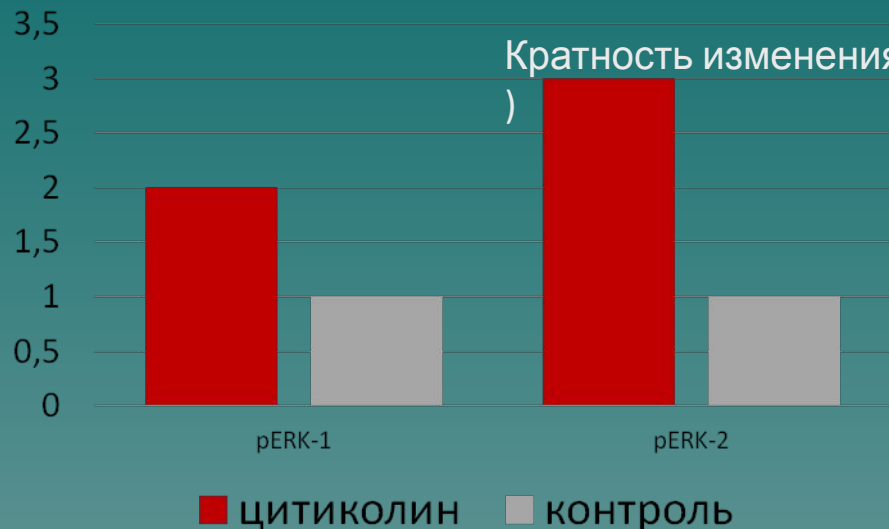
# Белок Сиртуин 1 и его биологическая роль

- ◆ **Сиртуин1** (sirtuin, silent information regulator, SIRT1) – сигнальный белок, участвующий в координации различных гормональных сетей, регуляторных белков и других генов, помогающих поддерживать нормальное состояние клетки
- Было показано, что сиртуины (SIRT2) регулируют процессы старения, транскрипции, апоптоза и сопротивляемость стрессу. Регуляция метаболизма и клеточные защитные механизмы, в которых участвуют сиртуины, могут быть использованы для увеличения продолжительности жизни
- SIRT1 - вариант SIRT2, содержащийся в клетках млекопитающих, - участвует в управлении множеством физиологических процессов, в том числе метаболизмом глюкозы, восстановлением повреждений ДНК и клеточной гибелью. Активация SIRT1 может быть полезной для предотвращения нейродегенерации при б-ни Альцгеймера, Паркинсона и др.



# Цитиколин увеличивает уровни SIRT1 в нейронах и моноклеарных клетках у крыс при модели ишемии

Изменение конц. pERK1/2 в группах



Изменение конц. IRS-1 в группах



- Цитиколин увеличивает уровень SIRT1 не только в нейронах, но и в периферических клетках крови, таких как моноклеары (моноциты, лимфоциты, плазматические клетки)
- Таким образом, цитиколин является первым препаратом, в отношении которого показан позитивный эффект на продукцию SIRT1, во многом объясняющий его нейропротективные свойства

# Нейропротективные эффекты Цераксона



Показывает дозозависимое уменьшение зоны  
церебрального инфаркта<sup>1</sup>



- Защищает нейроны от глутамат-опосредованного апоптоза<sup>2</sup>
- Восстанавливает целостность нейрональных мембран, активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы<sup>3</sup>
- Снижает активность фосфолипазы  $\text{A}_2$ <sup>3</sup>



Увеличивает в нейронах мозга и циркулирующих  
клетках крови экспрессию белка сиртуина1 –  
важного фактора эндогенной нейропротекции<sup>4</sup>

Длительное лечение  
1 г / день

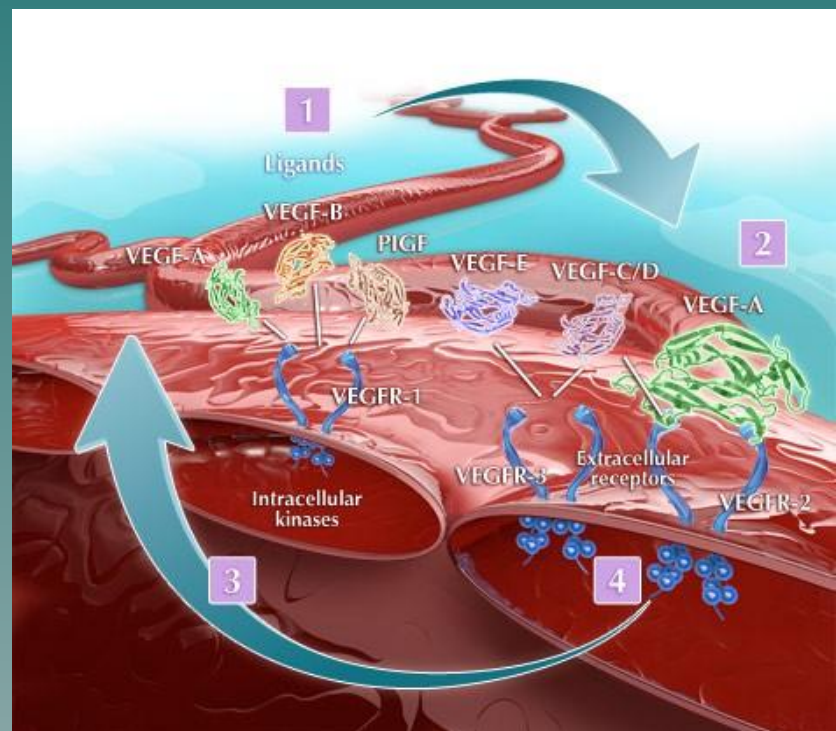
# Фактор роста эндотелия сосудов и его роль

◆ **Фактор роста эндотелия сосудов** (vascular endothelial growth factor, VEGF) – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе)

• VEGF служит частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна. Концентрация VEGF в крови повышена при бронхиальной астме и понижена при сахарном диабете.

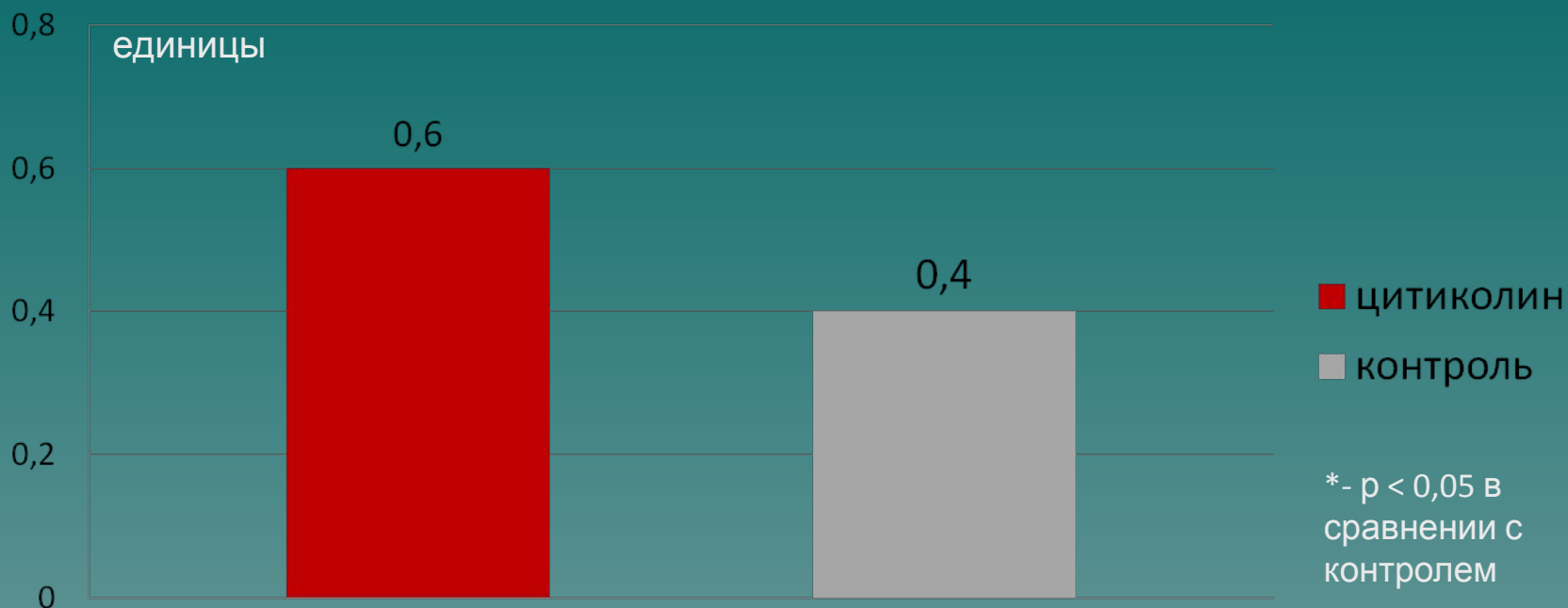
• Основные функции VEGF — создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии или после травмы, усиление роста мышц после физических упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения (создание новых сосудов при блокировании уже имеющихся)

• VEGF также усиленно продуцируется клетками некоторых опухолей человека, способствуя неоваскуляризации опухоли





# Цитиколин повышает экспрессию VEGF при экспериментальном инфаркте мозга

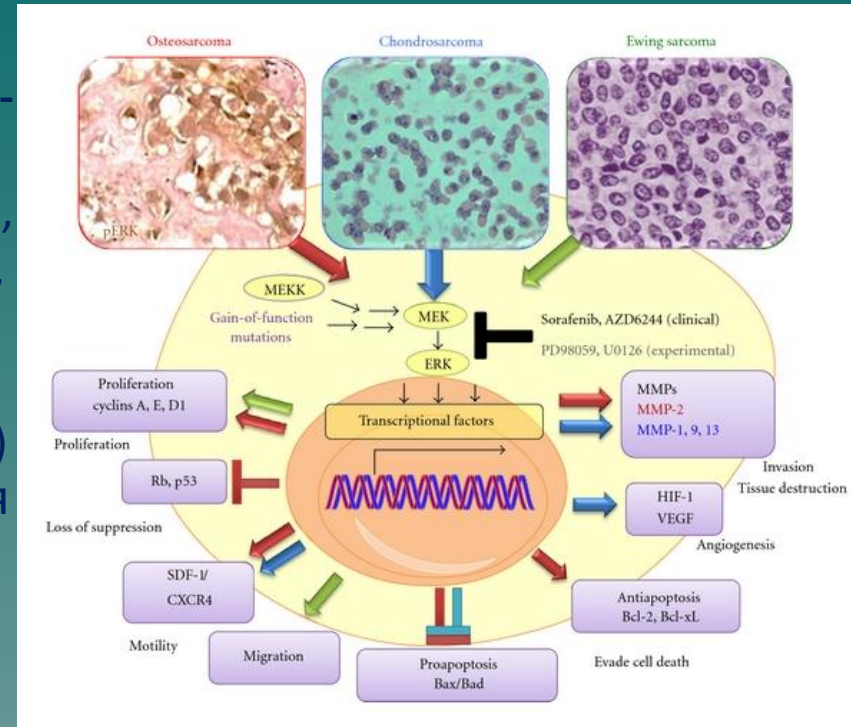


- ◆ На 14-й день после экспериментального инсульта лечение цитиколином приводит к увеличению экспрессии VEGF в периинфарктной зоне по сравнению с контролем
- ◆ Таким образом, цитиколин усиливает ангиогенез, параллельно уменьшая объем инфаркта и улучшая функциональный исход после инсульта

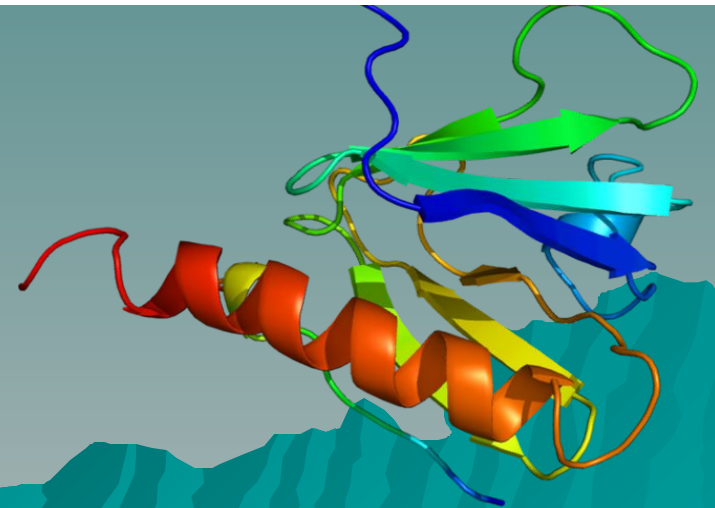


# Другие факторы стимуляции ангиогенеза

- Внеклеточная регуляторная фосфатазависимая киназа (phospho-extracellular-signal regulated kinase, pERK1/2) – ключевой сигнальный белок, который вовлекается в процесса ангиогенеза (регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки) и, главным образом, стимулируется факторами роста

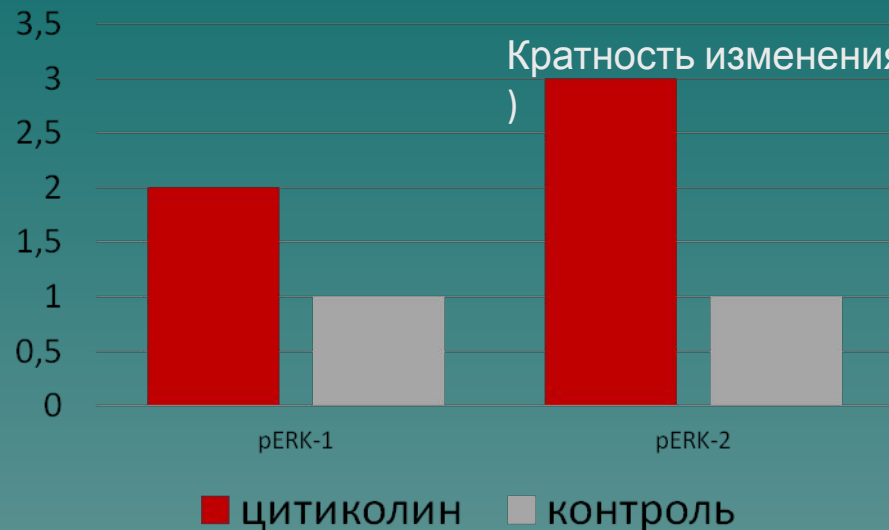


- Субстрат инсулинового рецептора -1 (insulin-receptor substrate – IRS-1) является модулятором про-ангиогенных сигнальных каскадов в сосудистых эндотелиальных клетках



# Цитиколин повышает экспрессию pERK1/2 и увеличивает активность IRS-1 при экспериментальном инфаркте мозга

Изменение конц. pERK1/2 в группах



Изменение конц. IRS-1 в группах

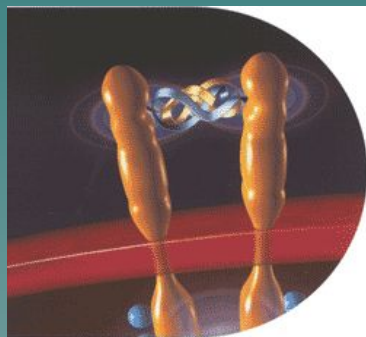


- ◆ После 10 мин терапии цитиколином отмечалось 2-х и 3-х кратное увеличение экспрессии pERK 1 и 2 соответственно в сравнении с контролем
- ◆ Цитиколин также увеличивает фосфорилирование IRS-1 параллельно с активацией эндотелиальных клеток и увеличением васкуляризации при модели ишемии в сравнении с контролем

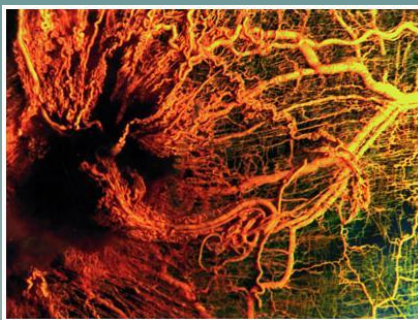
# Нейрорегенераторные эффекты Цераксона



- Усиливает постишемический нейрогенез<sup>1</sup>
- Увеличивает многокомпонентность дендритов, плотность шипиков нейронов<sup>2</sup>



- Усиливает ангиогенез (стимулирует выработку VEGF и эндотелиальных клеток предшественников) в периинфарктной зоне<sup>3,4</sup>



- Задействует новые нейрорегенераторные механизмы: увеличивает экспрессию pERK1/2 и IRS-1 – ключевых сигнальных белков, играющих важную роль в ангиогенезе и выживаемости эндотелиальных клеток<sup>5</sup>

Длительное лечение  
1г / день

# Цераксон обладает комплексным эффектом

## Нейропротективный

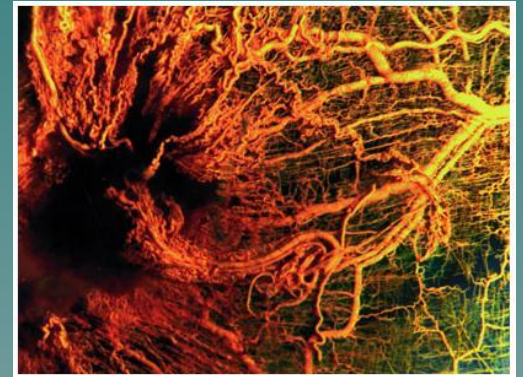
- ◆ Острый период инсульта
- ◆ Острый период ЧМТ
- ◆ Когнитивные нарушения

## Нейрорегенераторный

- Восстановительный период инсульта
- Восстановительный период ЧМТ
- Когнитивные нарушения

# ЦИТИКОЛИН

## Клинические данные



# КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

**Ишемический и  
геморрагический инсульт**

**Когнитивные нарушения**

**ЧМТ**

**Другие заболевания**

**Обзор исследований  
эффективности и  
безопасности при лечении  
ишемического инсульта**





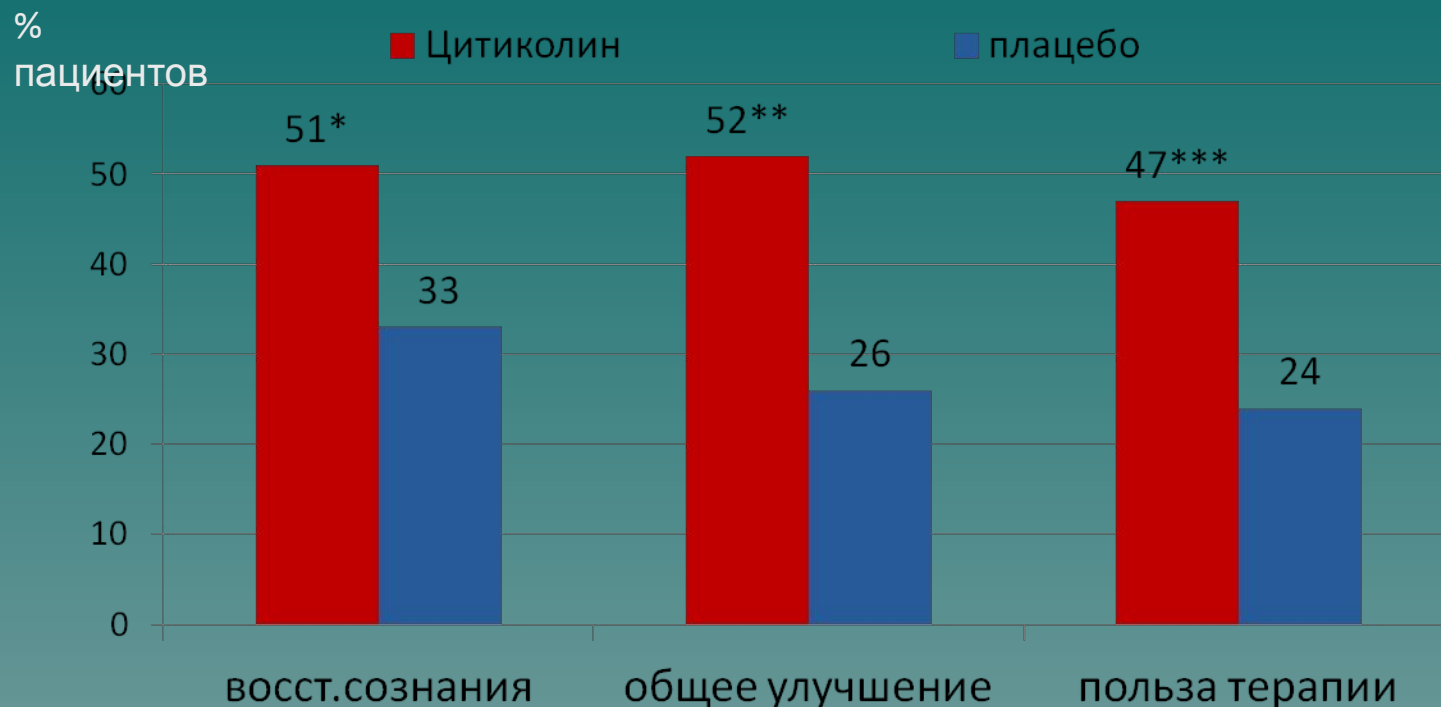
# Эффективность цитиколина в лечении острого инфаркта головного мозга (Tazaki Y et al. 1988)

## Дизайн

- ◆ Первое крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по цитиколину
- ◆ 272 пациента из 64 центров Японии с острым ишемическим инсультом
- ◆ Схема терапии: Цераксон в/в или плацебо 1г/сут в течение 14 дней
- ◆ Критерии эффективности:
  - восстановление сознания, общее улучшение состояния, общая польза терапии



# Результаты



\*-  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо

\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с плацебо

\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с плацебо

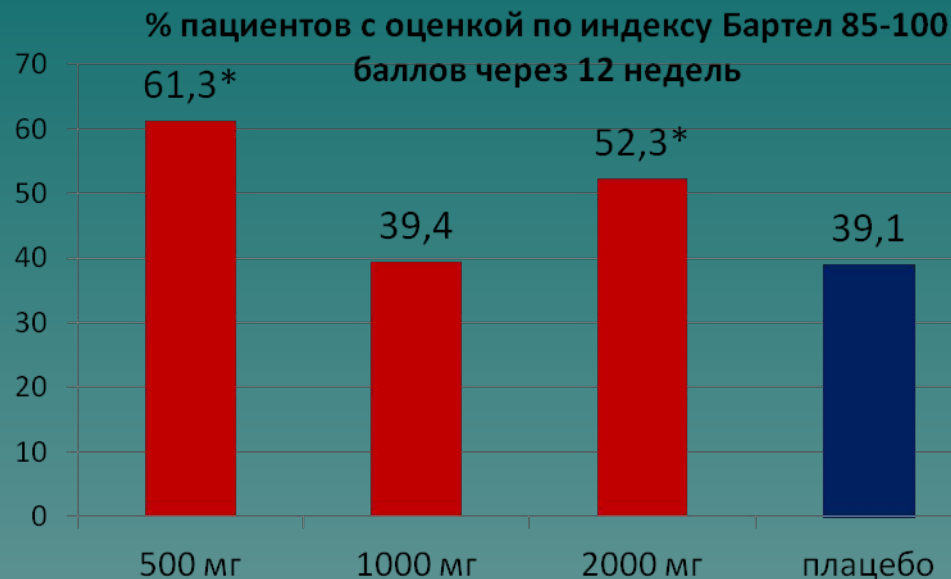
**Цитиколин оказался эффективным препаратом в лечении пациентов с острым инсультом. Кроме того, в группе пациентов, получавших цитиколин, число осложнений было меньше (1%), чем в группе плацебо (8,1%)**

# инсульта с оценкой эффективности различных

## ДОЗ (Clark WM et al. 1997) Дизайн

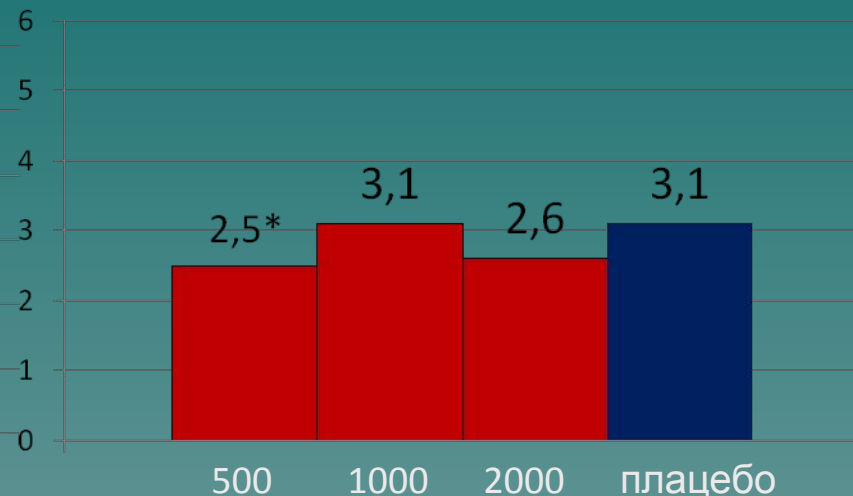
- ◆ Сравнительное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- ◆ 259 пациентов из США с острым ишемическим инсультом в течение первых 24 ч от начала развития заболевания были разделены на 4 группы
- ◆ Схема терапии: Цераксон per os 500, 1000 и 2000 мг/сут или плацебо в течение 6 недель с последующим наблюдением еще в течение 6 недель
- ◆ Критерии эффективности (исходно, через 6 недель, через 12 недель):
  - 📌 Первичные точки: Индекс Бартел через 12 недель
  - 📌 Вторичные точки: шкала NIH, шкала Рэнкина, MMSE, длительность пребывания в стационаре, смертность

# Результаты



\*-  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо

## Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина в группах



\*-  $p < 0,03$  в сравнении с плацебо

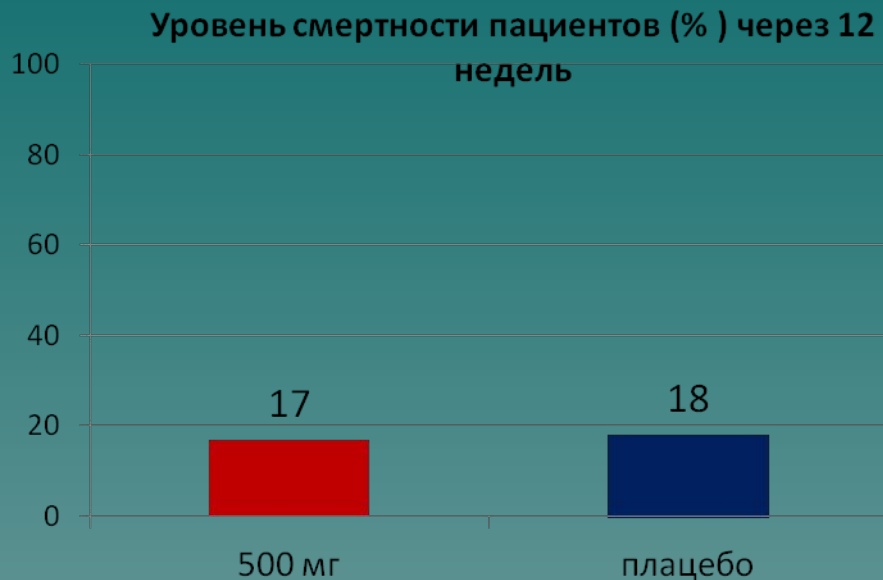
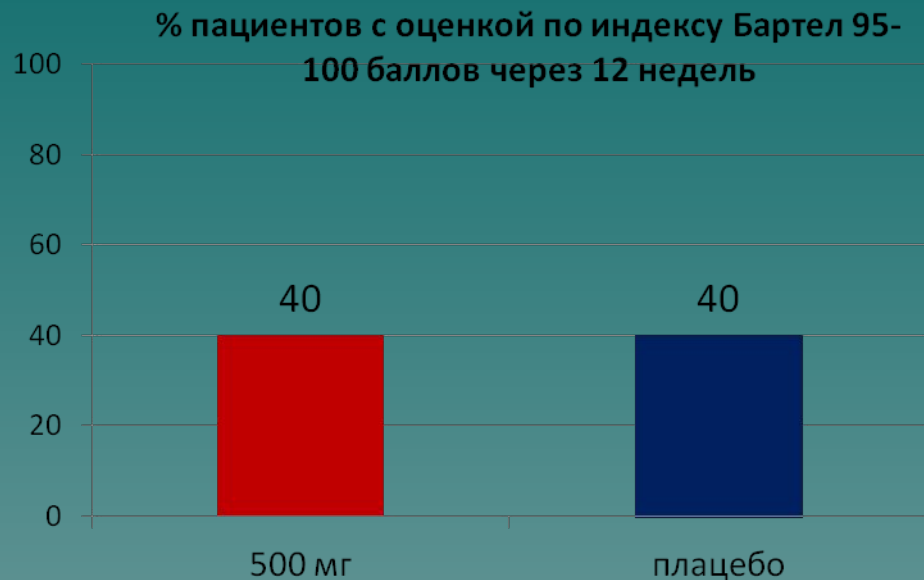
**Пероральный прием цитиколина позволил достичь лучших функциональных исходов, и доза 500 мг являлась наиболее эффективной дозой цитиколина. Серьезных нежелательных явлений или смертей, связанных с приемом цитиколина, не отмечалось**

# Эффективность перорального цитиколина у пациентов с острым ишемическим инсультом (Clark

WM et al. 1999)  
**Дизайн**

- ◆ Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- ◆ 394 пациента (ср. возраст 71 год) из 31 центра США с острым ишемическим инсультом в течение первых 24 ч от начала развития заболевания были разделены на 2 группы: группа цитиколин (n=127), и плацебо (n=267)
- ◆ Схема терапии: Цераксон per os 500 мг/сут или плацебо в течение 6 недель с последующим наблюдением еще в течение 6 недель
- ◆ Критерии эффективности (исходно, через 6 недель, через 12 недель):
  - 📌 Первичные точки: Индекс Бартел через 12 недель
  - 📌 Вторичные точки: шкала NIH, шкала Рэнкина, смертность

# Результаты



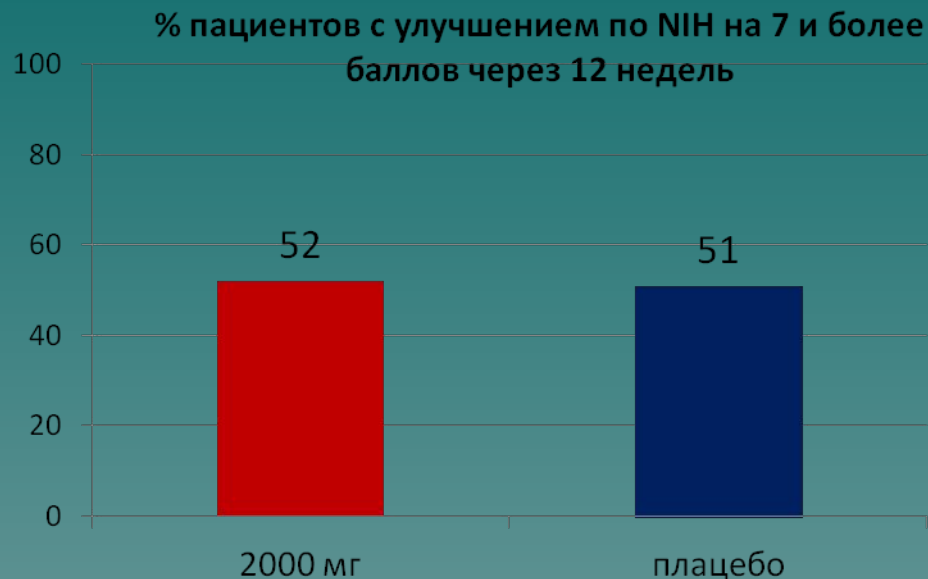
- **Значимых различий не было установлено ни по одному из показателей**
- **Однако при ретроспективном анализе в подгруппах было показано, что у пациентов с умеренным или тяжелым инсультом (исходный балл NIH 8 или выше), лечение цитиколином увеличило вероятность полного восстановления, (индекс Бартел 95) через 12 недель (21% плацебо, 33% цитиколин;  $p=0,05$ )**
- **У пациентов с легким инсультом (т.е. с исходным индексом по шкале**

# Эффективность Цитиколина при ишемическом инсульте. Исследование ЕССО (Clark WM et al. 2001)

## Дизайн

- ◆ Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы
- ◆ 899 пациентов (ср. возраст 71 год) из 118 центров США с острым ишемическим инсультом умеренной или тяжелой степени в течение первых 24 ч от начала развития заболевания были разделены на 2 группы: группа цитиколин (n=453), и плацебо (n=446)
- ◆ Схема терапии: Цераксон per os 2000 мг/сут или плацебо в течение 6 недель с последующим наблюдением еще в течение 6 недель
- ◆ Критерии эффективности (исходно, через 6 недель, через 12 недель):
- ◆ Первичные точки: пропорция пациентов с улучшением по шкале NIH на 7 или более баллов через 12 недель
- ◆ Вторичные точки: показатели неврологических функций и объема очага поражения в группах к концу исследования

# Результаты



- В группе цитиколина отмечалась тенденция к достижению полного неврологического восстановления (балл по шкале инсульта NIH  $\leq 1$ ) - 40% в группе цитиколина и 35% в группе плацебо ( $p=0,056$ ),
- а также полного функционального восстановления, определяемого как индекс Бартеля 95 или выше (40% в группе цитиколина и 35% в группе плацебо;  $p=0,108$ )

# Исследование эффекта влияния цитиколина на объем мозгового инфаркта (Warach S et al. 1996, 2000)

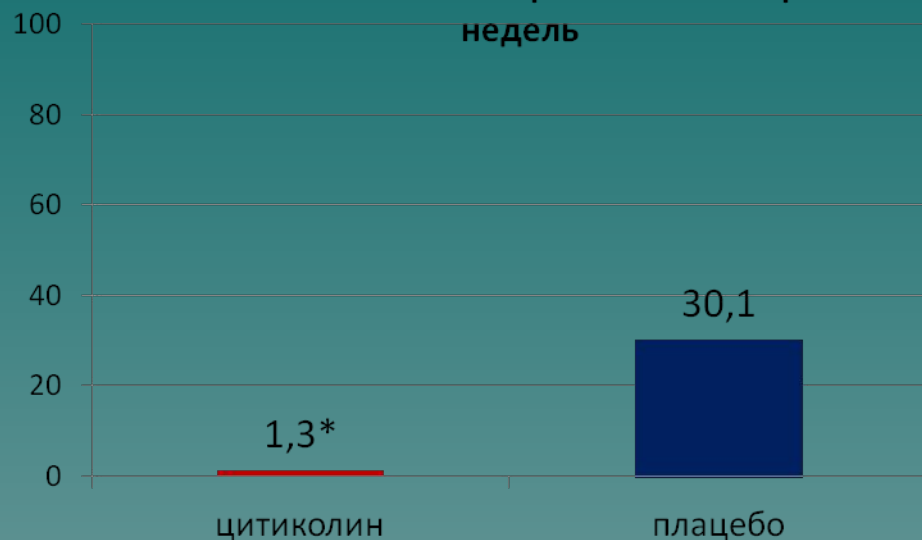
## Дизайн

- ◆ По результатам каждого из проведенных исследований была проведена оценка объема очага поражения в динамике методом дифузионно-взвешенной МРТ в группах в зависимости от исходной тяжести состояния пациентов по шкале NIH
- ◆ Высчитывался процент пациентов с уменьшением объема поражения, а также определялся процент увеличения объема поражения через 12 недель



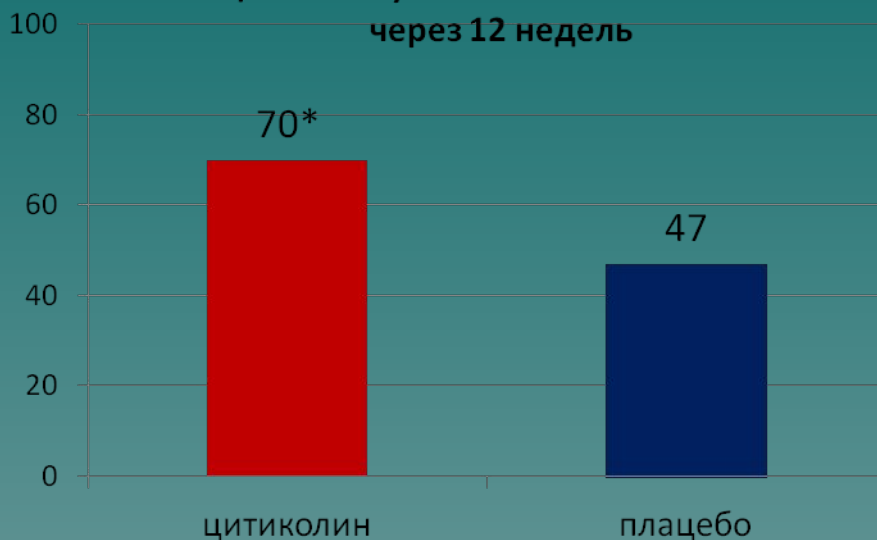
# Результаты

Увеличение объема поражения в % через 12 недель



\* -  $p = 0,02$  в сравнении с плацебо


% пациентов с уменьшением объема очага через 12 недель



\* -  $p = 0,028$  в сравнении с плацебо

- У пациентов с кортикальным поражением объемом от 1 до 120 см<sup>3</sup>, которые были проанализированы на исходном этапе, у пациентов, получавших плацебо (n=47), объем поражения увеличился на 40,5 ±28,7% с медианой 4,5%, тогда как у пациентов, получавших цитиколин (n=43), объем поражения увеличился на 7,3±19,9% с медианой -23,9% ( $p=0,006$ )
- Уменьшение объема также достоверно коррелировало с клиническим улучшением у пациентов

# Резюме результатов проведенных исследований

- ◆ Оценивалась эффективность цитиколина per os у пациентов с ишемическим инсультом
  - ◆ Общее количество пациентов - 1652
  - ◆ Дозировки цитиколина: 500 - 2000 мг
  - ◆ Длительность терапии: 6 недель
  - ◆ Оценка результатов: через 12 недель
  - ◆ Эффективность цитиколина: неоднозначные результаты в отношении эффективности препарата в улучшении исходов у пациентов. Отмечена тенденция к улучшению прогноза, а также положительная динамика при анализе подгрупп
  - ◆ Безопасность цитиколина: удовлетворительная, сопоставима с плацебо
- 

# Вывод

- ◆ Цераксон – безопасный и эффективный препарат для лечения пациентов с первичным внутримозговым кровоизлиянием, в связи с чем его целесообразно назначать пациентам с клиническими признаками, указывающими на инсульт, еще до проведения методов нейровизуализации, т.е. на самом раннем госпитальном или даже догоспитальном этапе

# Общий вывод по применению Цераксона при инсульте

- ◆ Результаты мета-анализов свидетельствуют о благоприятном и выраженном влиянии препарата, с абсолютным снижением отдаленной инвалидизации и смертности на 10-12% - абсолютное снижение отдаленной инвалидизации и смертности 57% на цитиколине и 67,5% на плацебо ( $p < 0,00001$ )
- ◆ Цитиколин показывает достоверное уменьшение размера инфаркта мозга через 3 мес, причем наиболее выраженный эффект был отмечен для дозировки 2000 мг
- ◆ Цитиколин улучшает неврологический, функциональный и глобальный исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом и не вызывает серьезных проблем с безопасностью и переносимостью