

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, located 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.

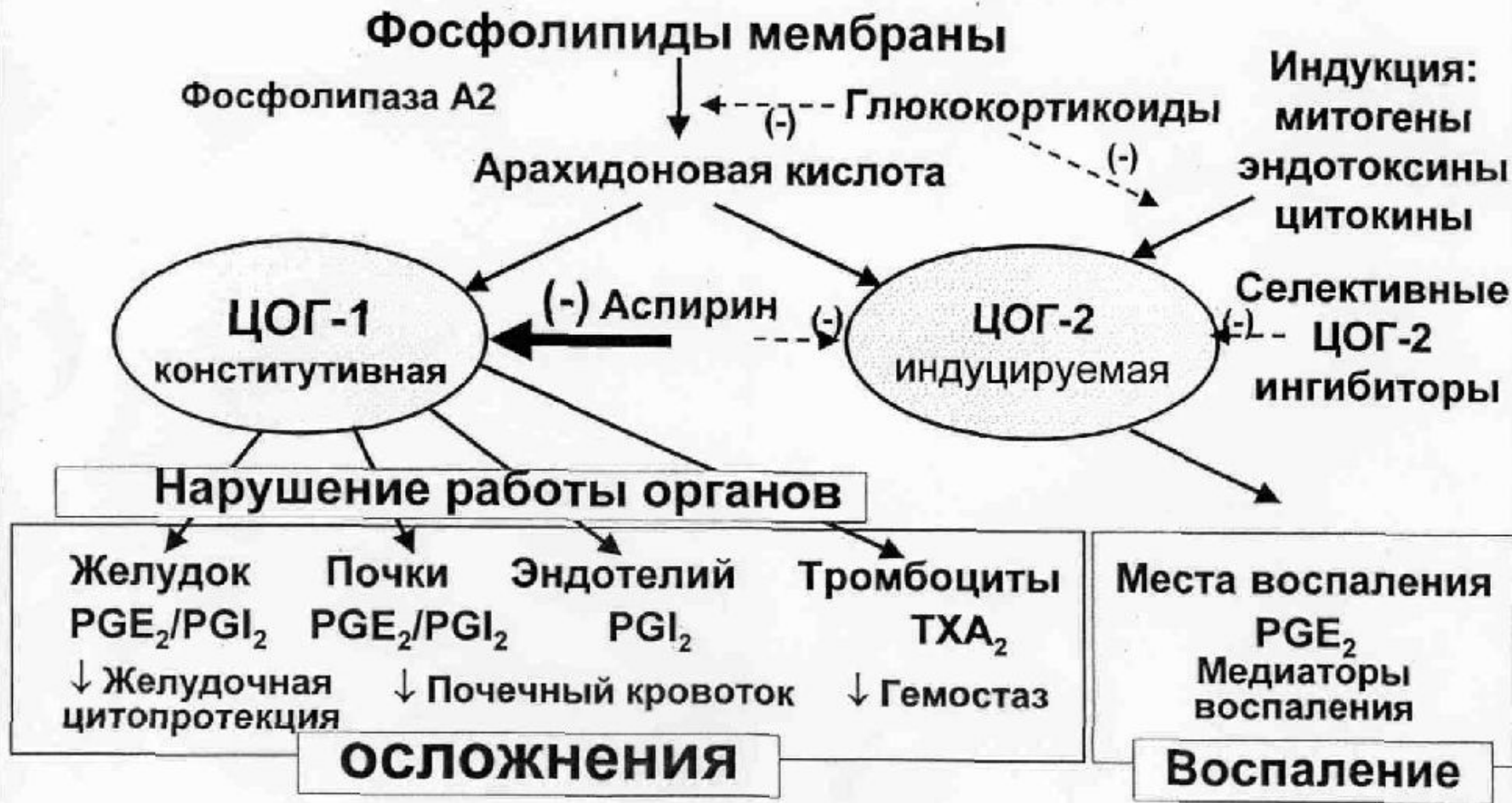
1853г. Гоффман, работавший в компании «Байер», синтезировал ацетилсалициловую кислоту

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

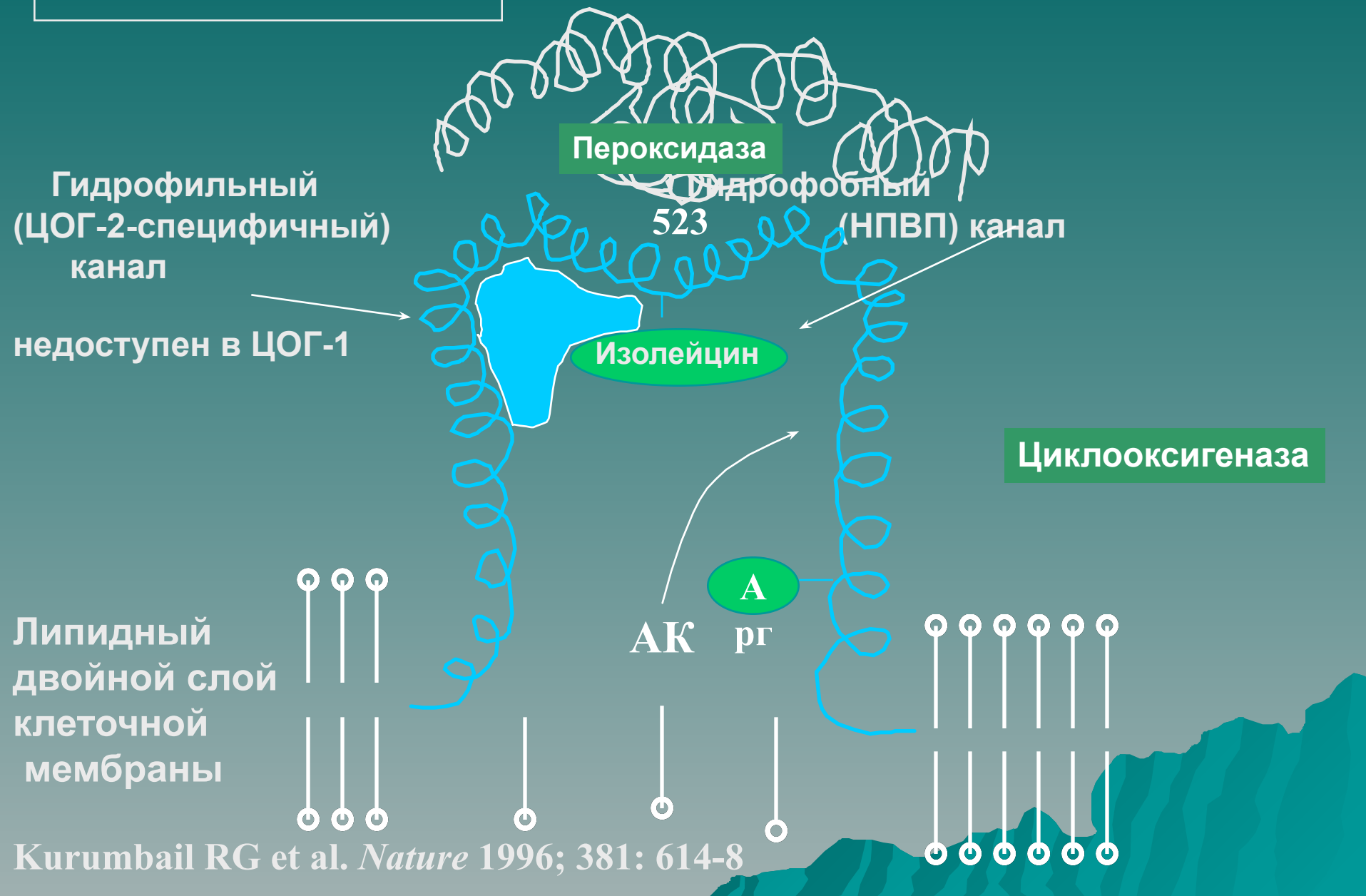
«Новая» классификация НПВС с учетом селективности в отношении ингибиции изоформ ЦОГ

- ◆ **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

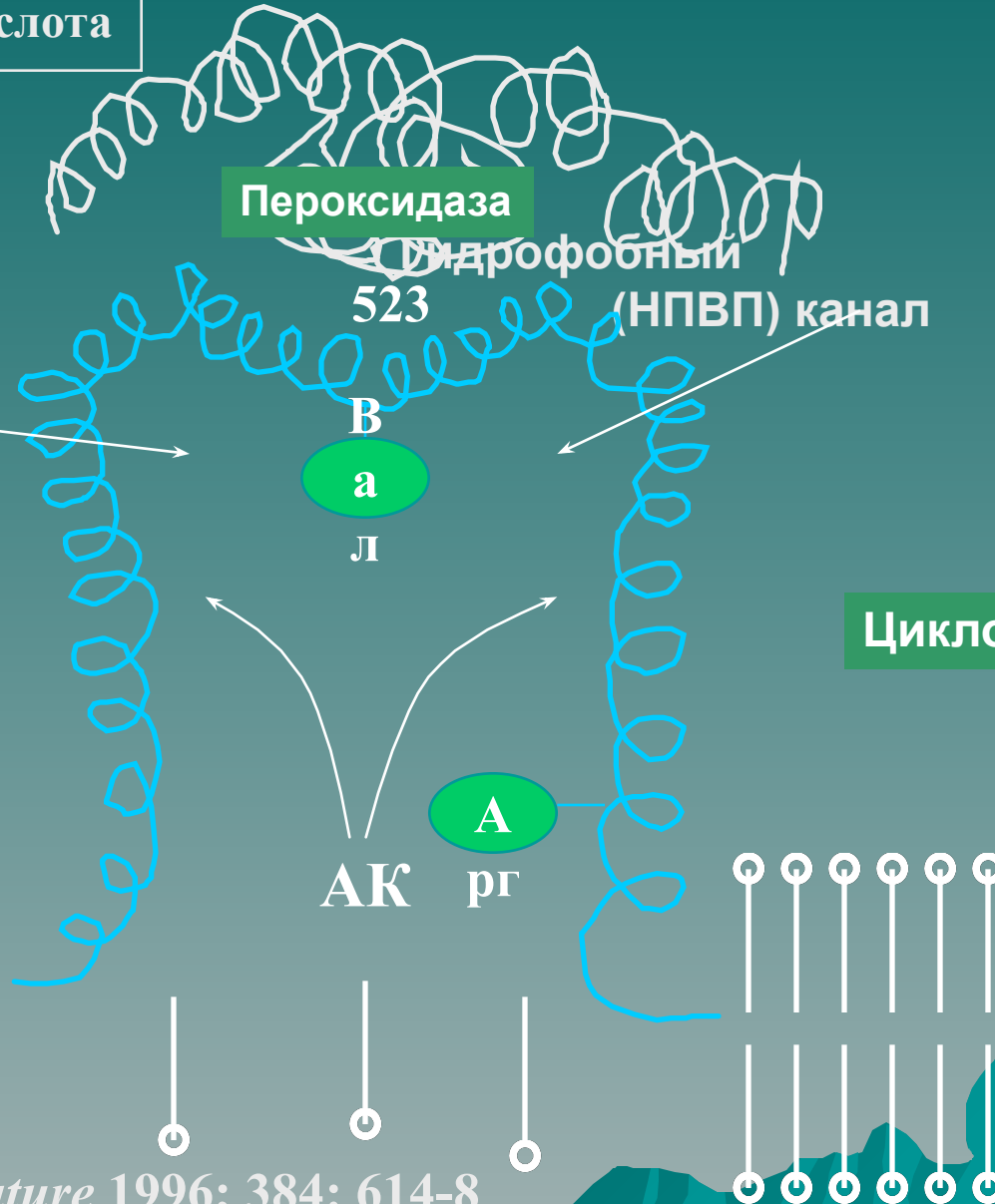
Циклооксигеназа

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

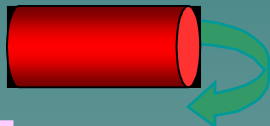
1. Желудочно-кишечные расстройства

(прямое раздражающее действие и уменьшение синтеза цитопротекторных простагландинов)



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

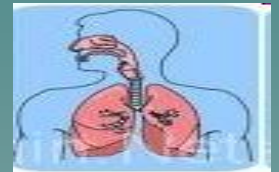
2. Геморрагический синдром



⇒ Кровотечение

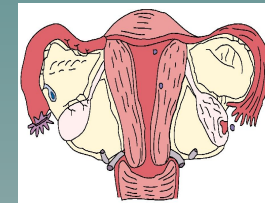
3. Бронхоспазм (аспириновая триада

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



4. Токолитический эффект

(перенашивание или невынашивание беременности, преждевременное закрытие артериального протока)

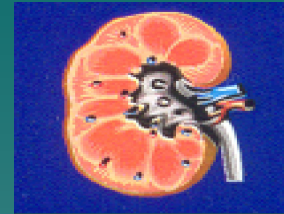


5. Некроспермия

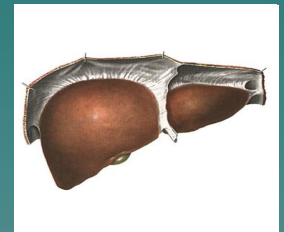


НЛР НПВС, связанные с их токсическими эффектами

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



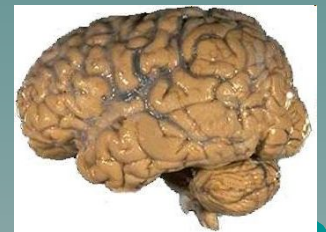
2. **Гепатотоксичность** (↑ трансаминаз, желтуха, лекарственный гепатит - диклофенак)



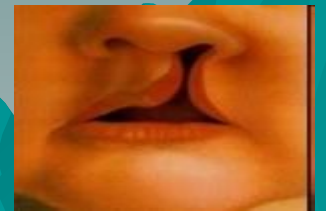
3. **Гематотоксичность** (апластическая анемия, агранулоцитоз - пиразолоны)



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 H₂-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

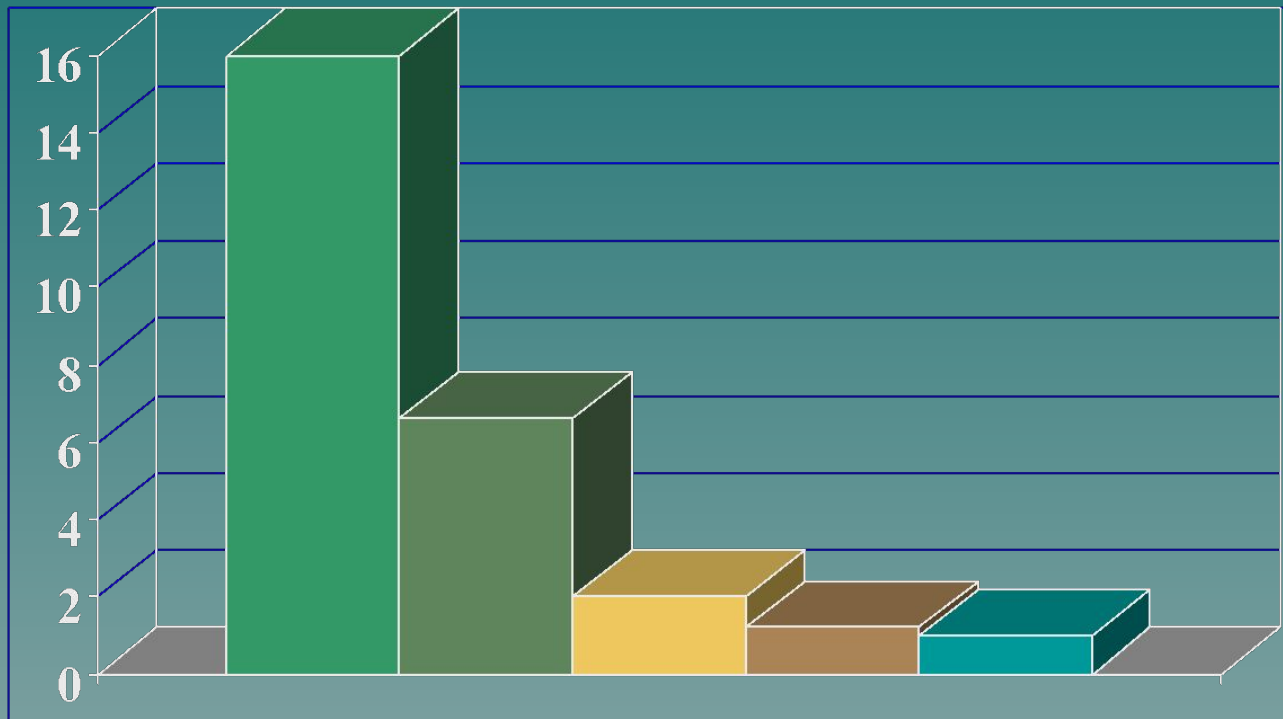
Эффект незначительный и только симптоматический.

▣ 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»*

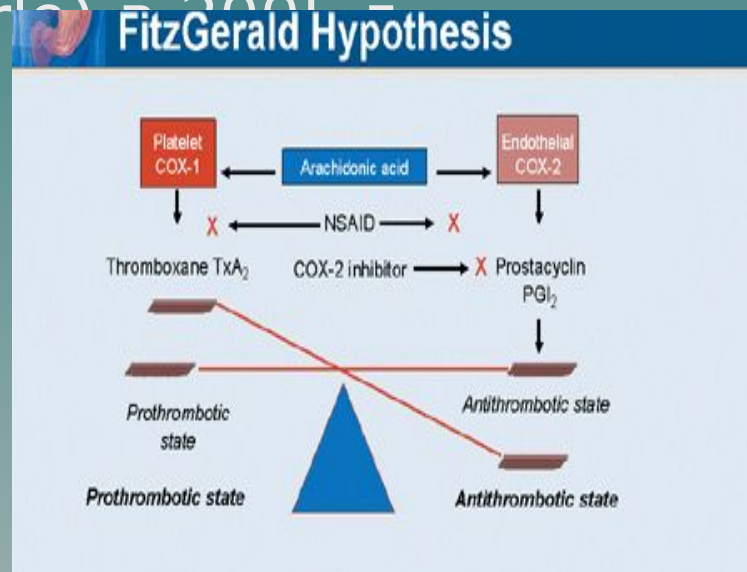
Высокоселективные НПВС

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

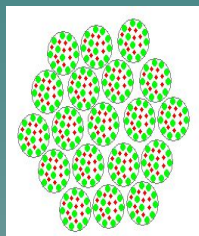
- Мощный, сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Все формы препарата Ксефокам быстро абсорбируются и имеют равную биодоступность, таким образом, нет необходимости в корректировке дозы при переключении с инъекционной терапии на пероральную форму
- Имеет короткий период полувыведения - исключает накопление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

Ксефокам (лорноксикам) - характеристики

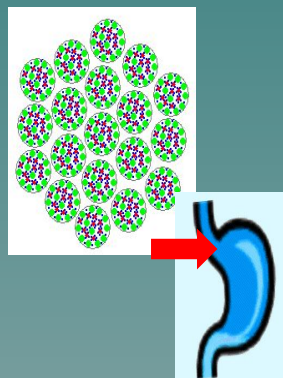
- Удобен в применении у лиц пожилого возраста с сохраненной функцией почек и печени, т.к. при этом не требуется проводить корректировку дозы
- Имеет выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие
- Ксефокам Рапид более быстро всасывается по сравнению со стандартными таблетками – возможность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

Ксефокам Рапид – быстродействующая форма Ксефокама

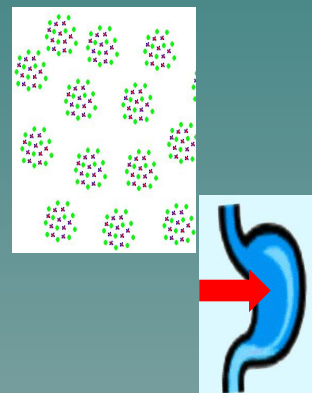
В быстровысвобождаемой форме Ксефокам Рапид лорноксикам заключен в гранулы, содержащие бикарбонат натрия, которые создают слабощелочное микроокружение в желудке и способствуют скорейшему растворению



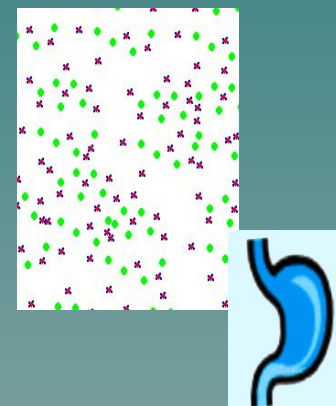
В таблетках Ксефокам Рапид лорноксикам содержится внутри гранул, в состав которых также входит бикарбонат натрия



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

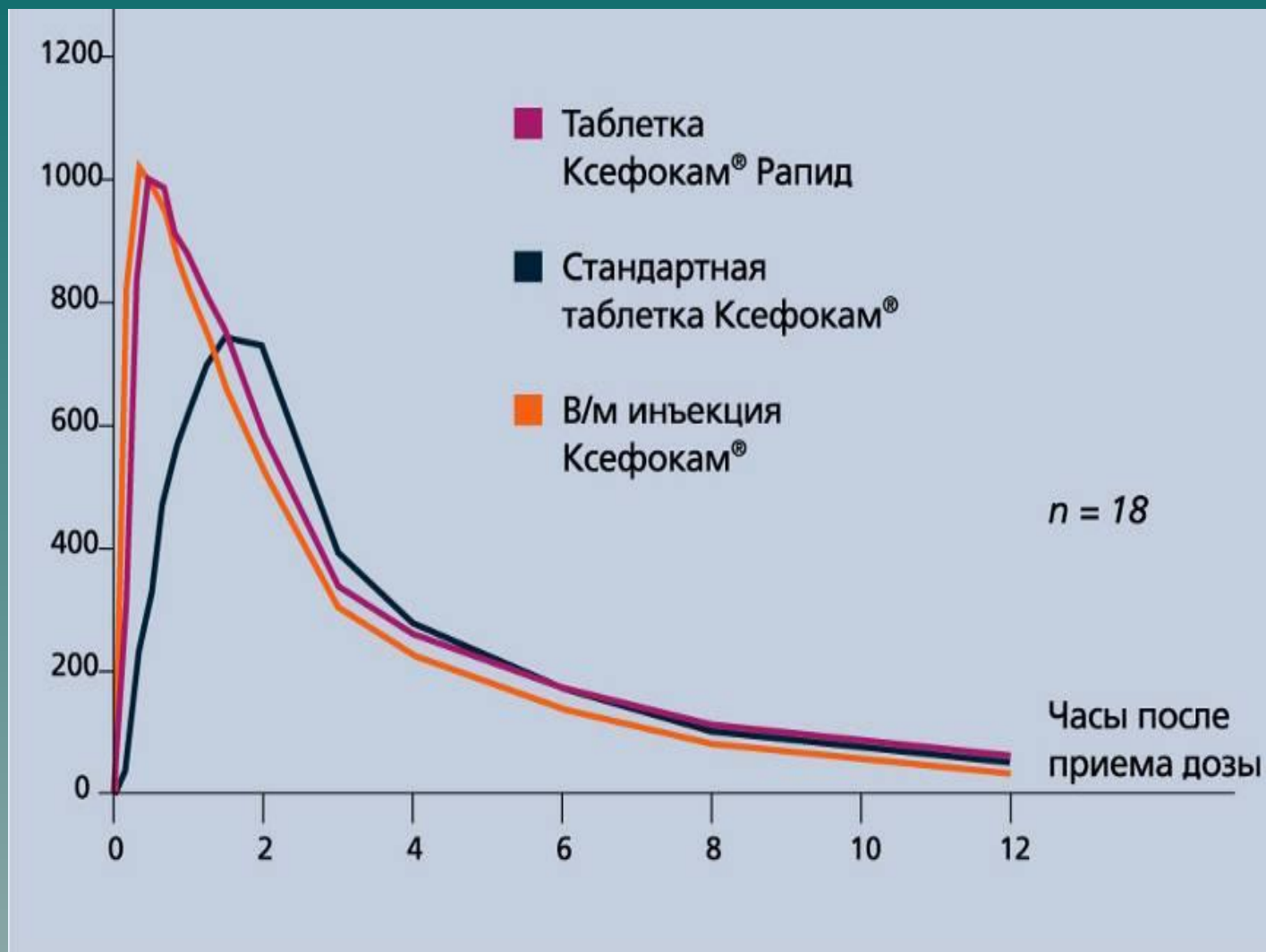


Во время пассажа через желудок лорноксикам растворяется в щелочной микросреде, создающейся внутри гранул



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

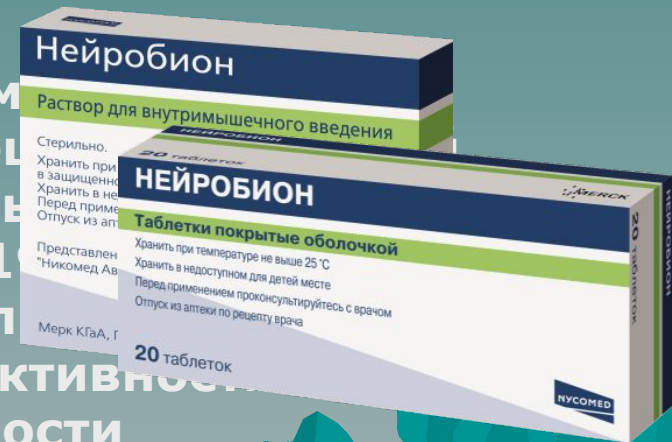
- **Полиморфизм P₄₅₀ на фармакокинетику**

- **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 Мерк, был первым комбинированным препаратом витаминов группы В (продается с 1957 года в 67 странах мира – длительный опыт является гарантией высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности)



Сочетание Ксефокама и Нейробиона при боли в спине

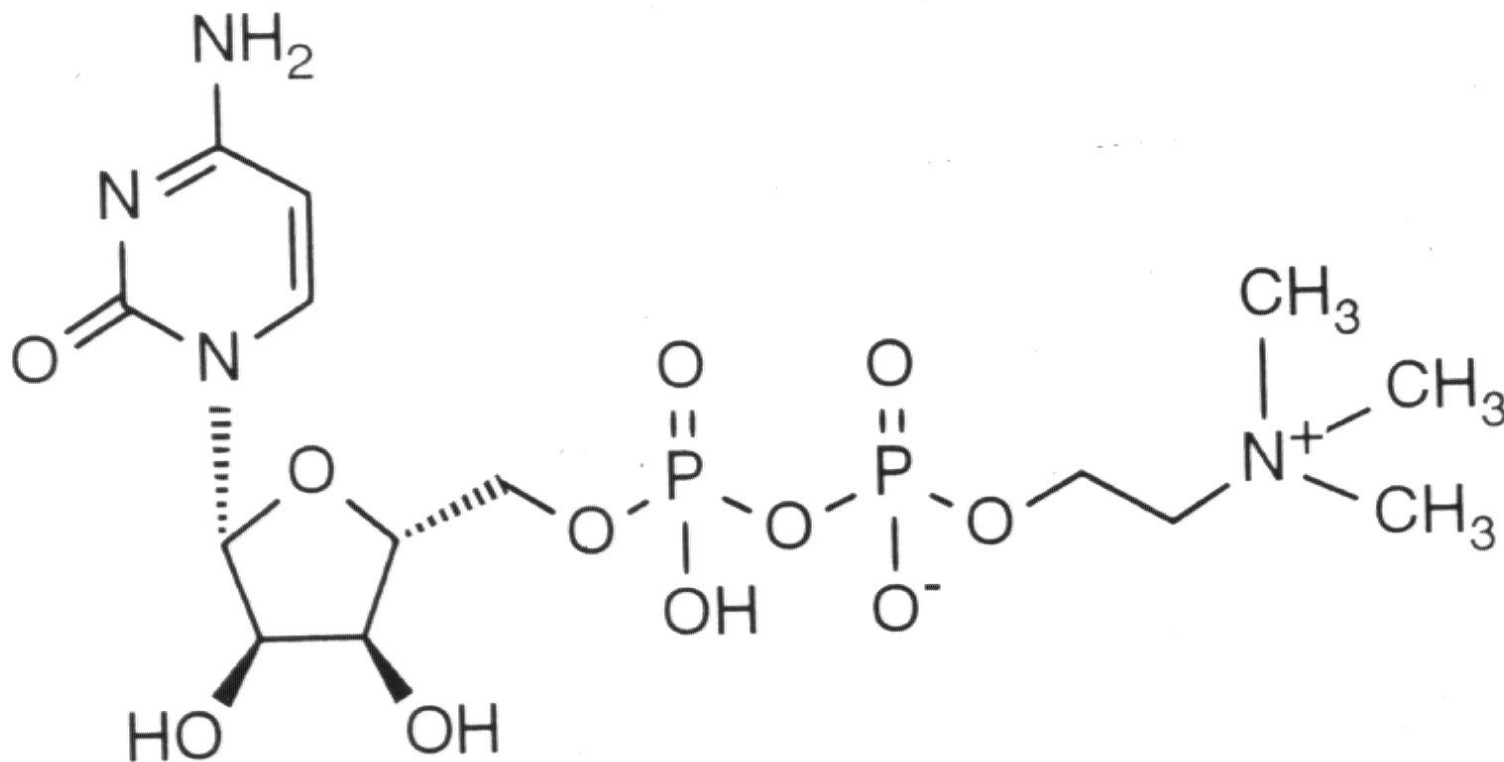
- ◆ Усиление анальгетического эффекта по сравнению с монотерапией
- ◆ Более быстрое наступление эффекта по сравнению с монотерапией



+



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:

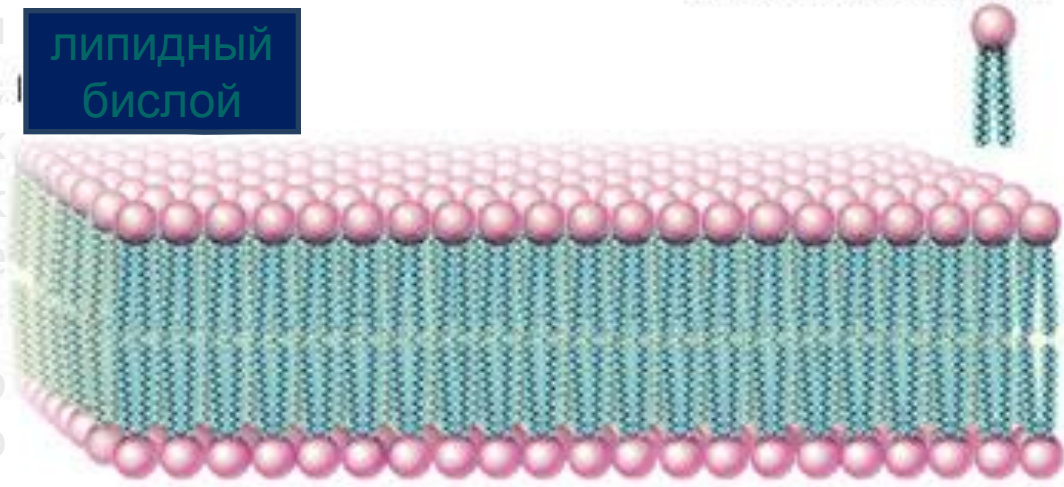
✓ глицерофосфолипиды — содержат остаток глицерина
– фосфатидилхолины (лецитины)

✓ фосфосфинголипиды — содержат остаток сфингозина

– сфингомиелины
– фосфинголипиды

фосфолипи
Д

липидный
бислой



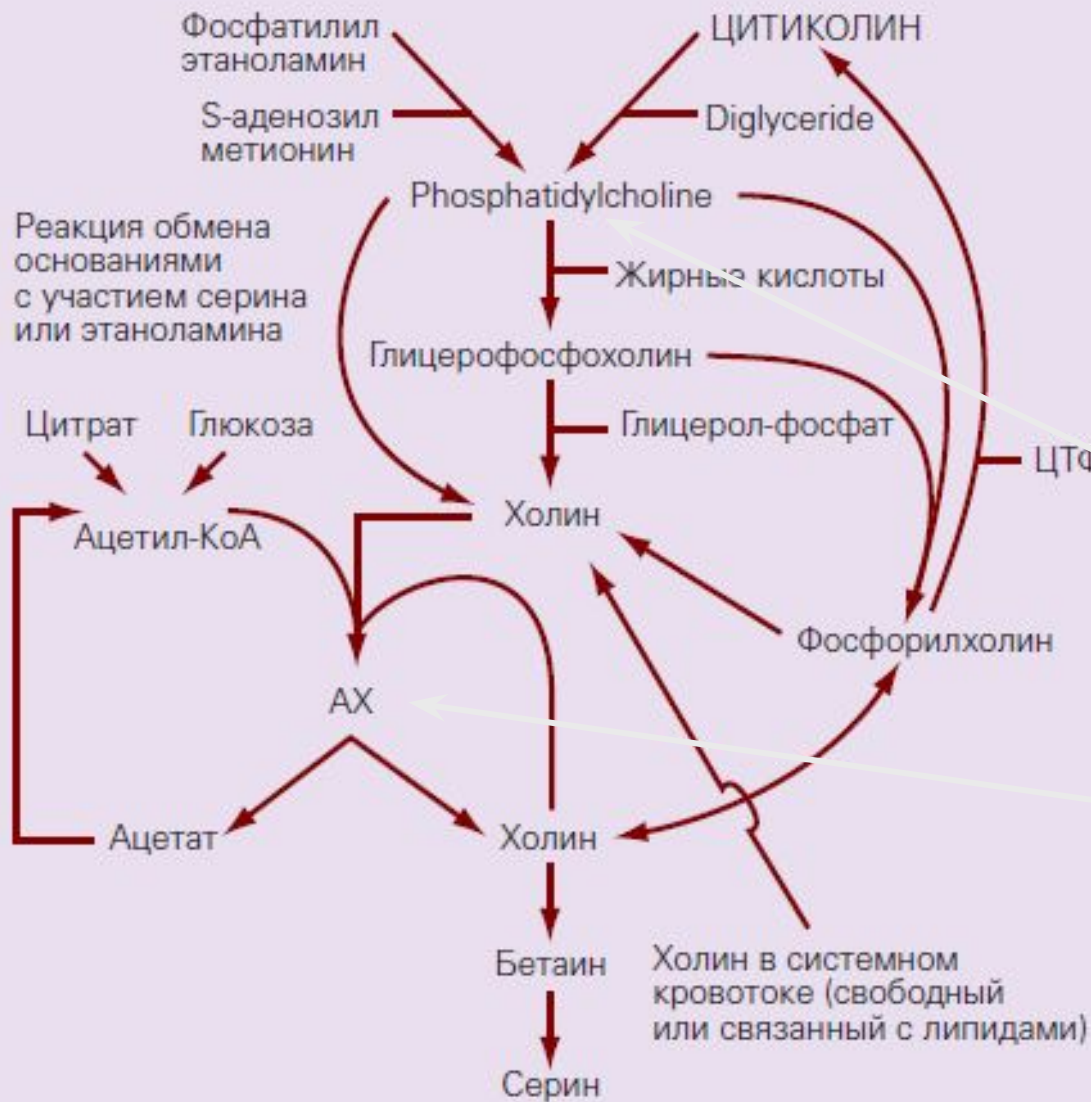
гидрофобны
е «хвостики»

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

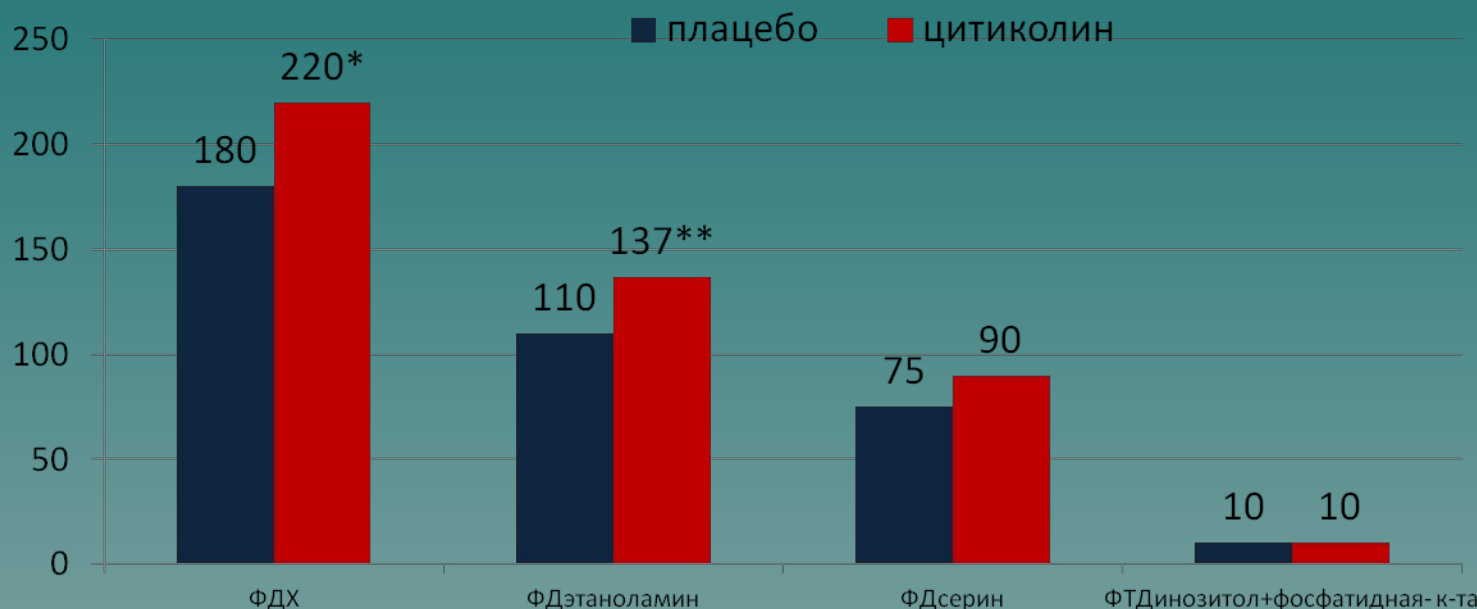
Связь между цитиколином, метаболизмом холина, фосфолипидами головного мозга и ацетилхолином



- **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

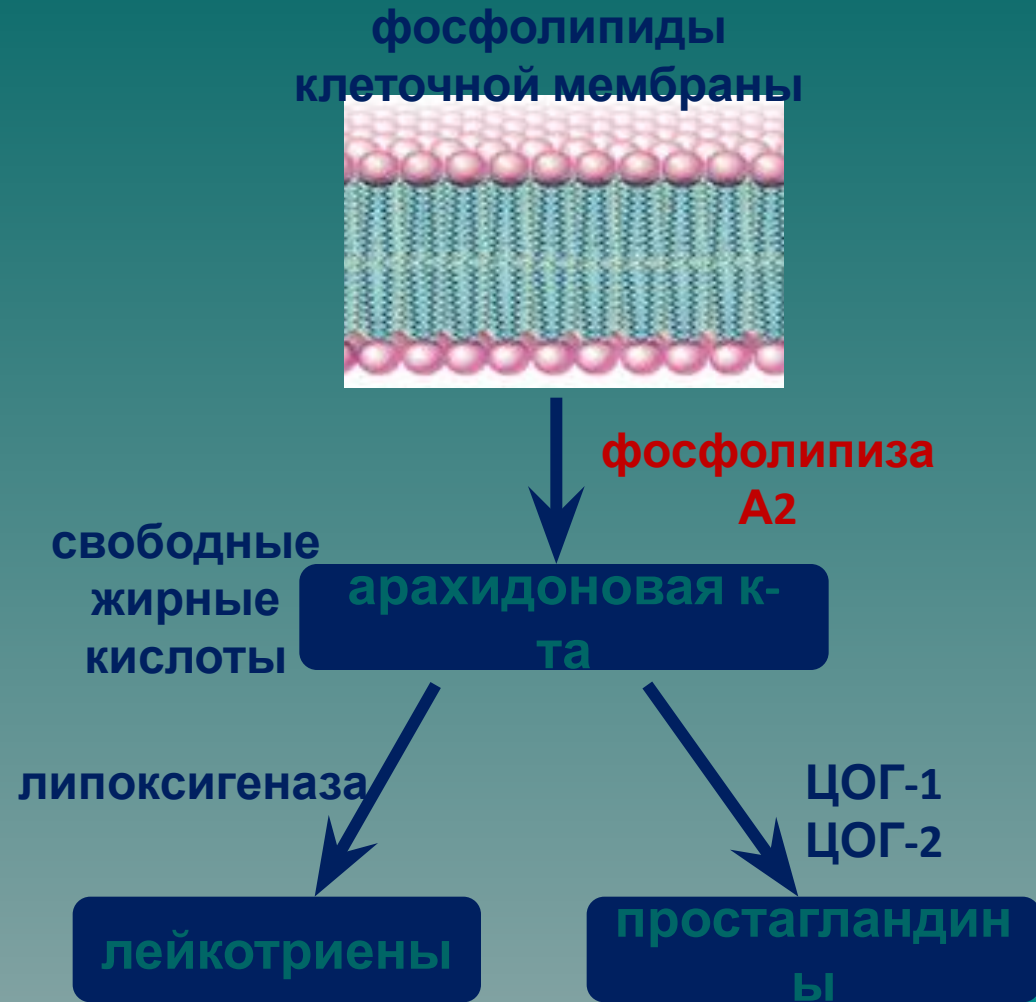


*- $p < 0,05$ в сравнении с плацебо
**- $p < 0,01$ в сравнении с плацебо

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

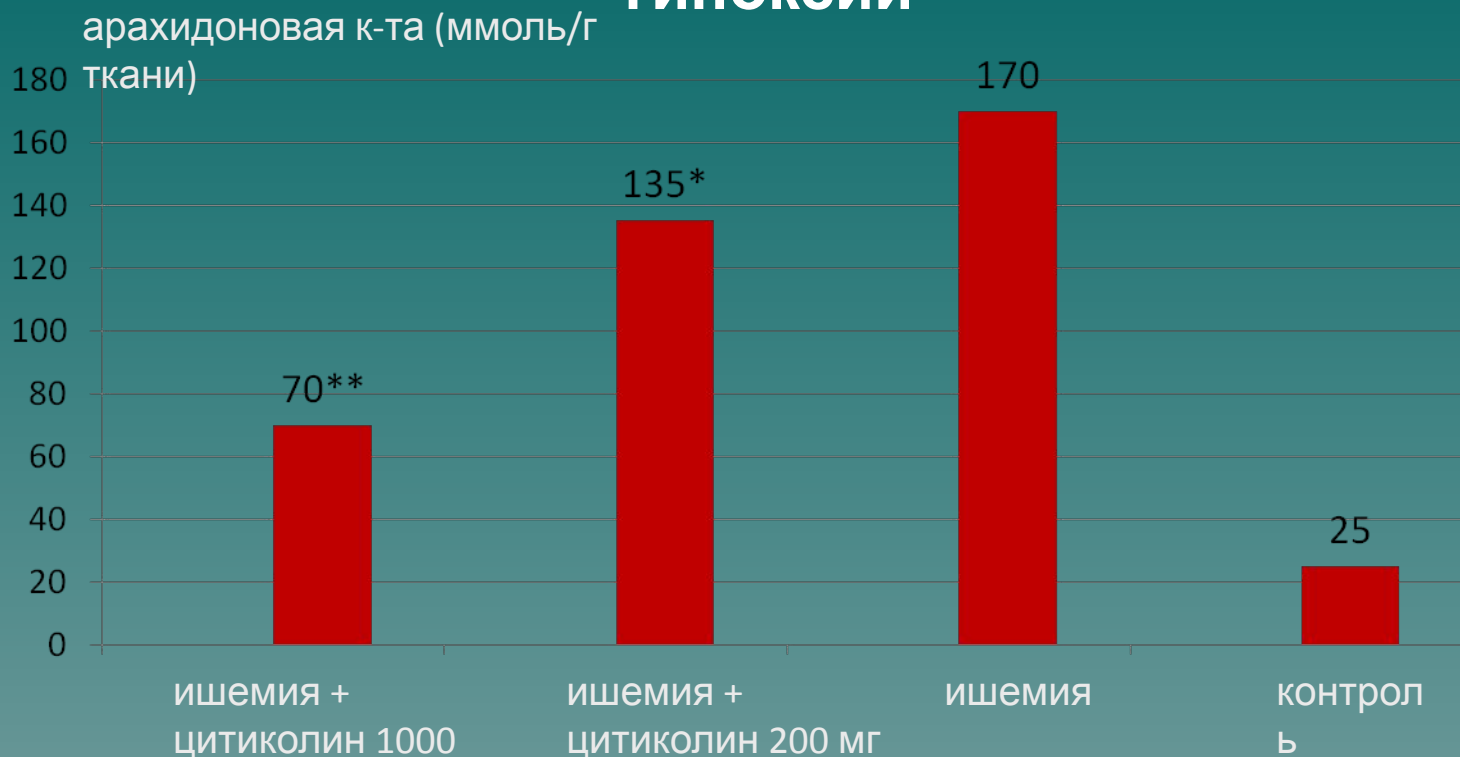
Фосфолипаза A2 и роль при гипоксии

◆ **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

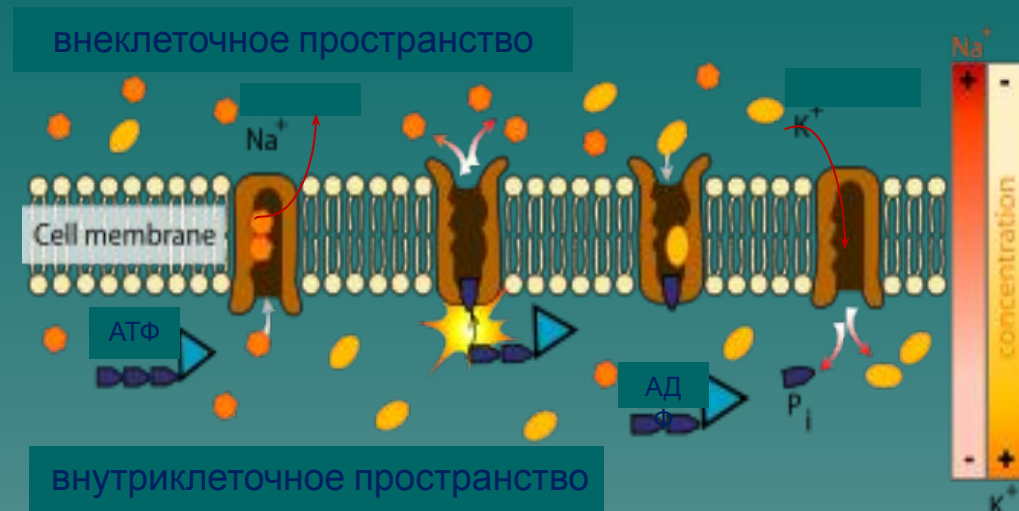
** - $p < 0,001$ в сравнении с ишемией

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

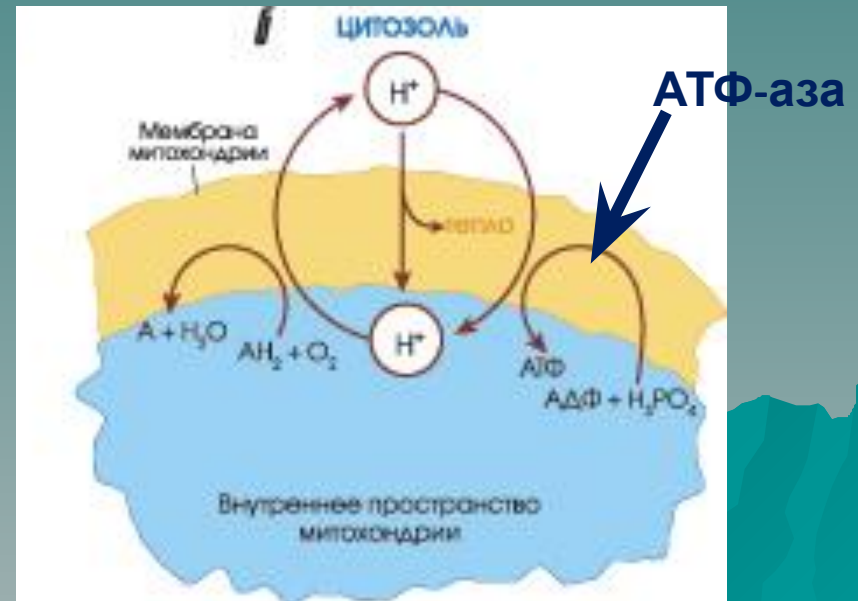
Роль Na/K АТФ-азы и митохондриальной АТФ-азы

- ♦ **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 Na^+ , затем расщепляет молекулу АТФ и присоединяет к себе фосфат. Далее «выбрасывает» ионы Na^+ из клетки и забирает ионы 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

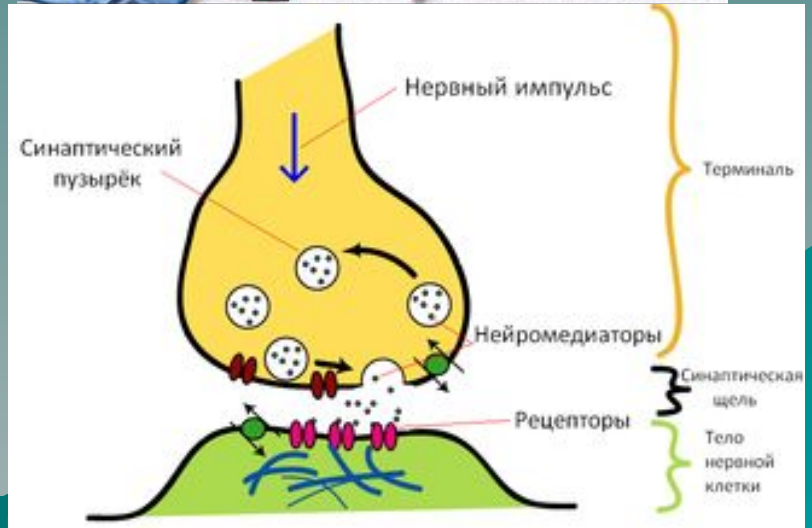
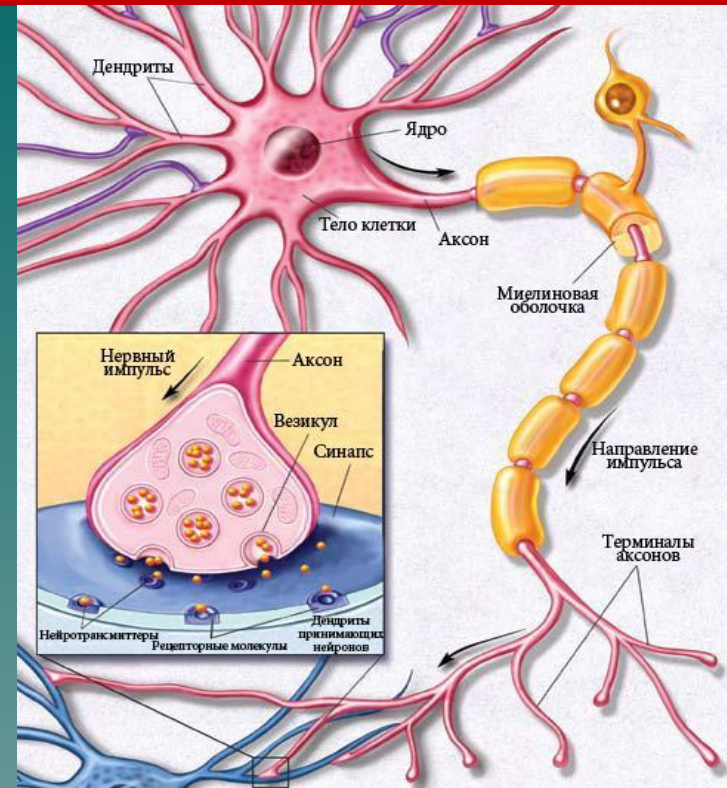


Цитиколин восстанавливает работу АТФ-аз

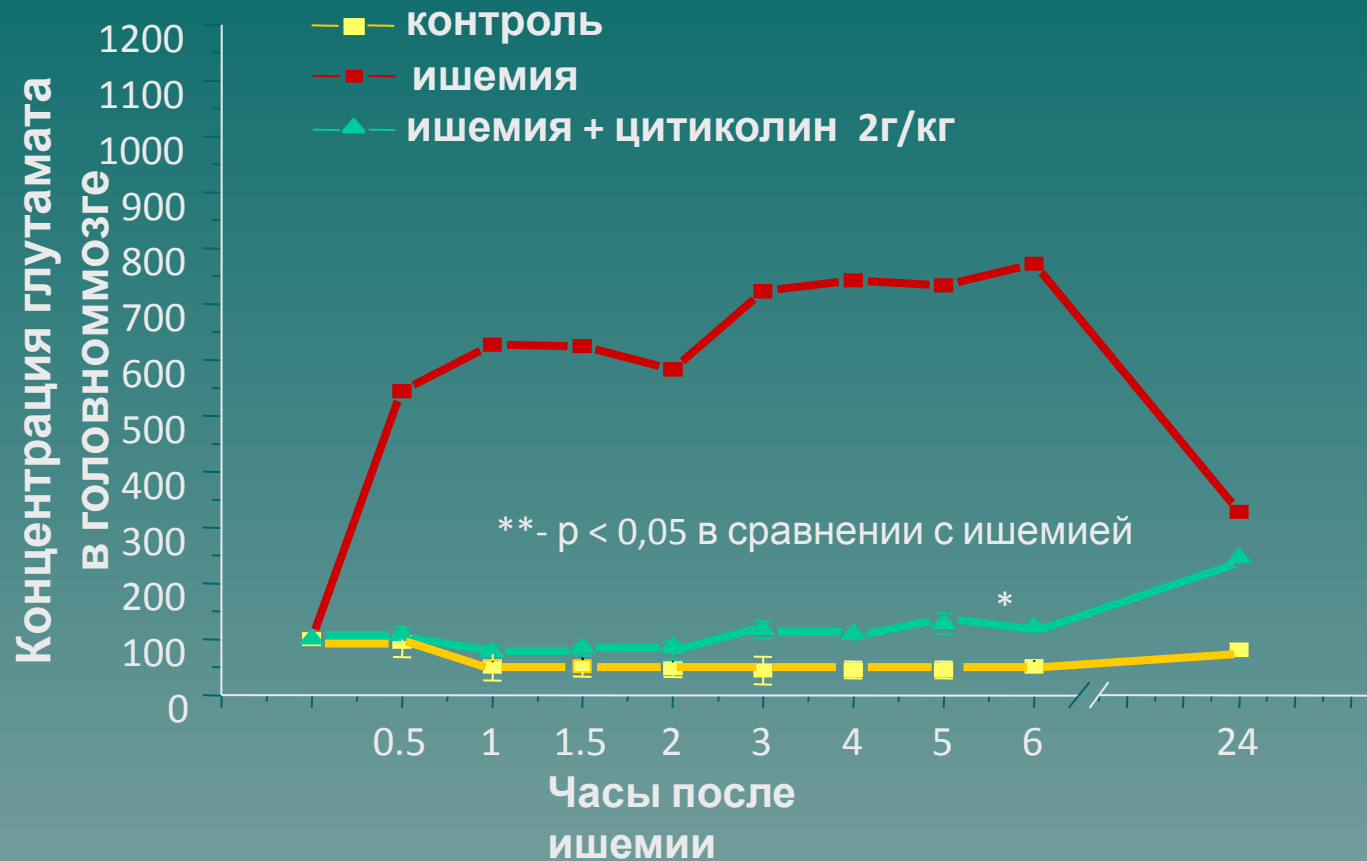
- ◆ В экспериментах было показано, что цитиколин восстанавливает активность митохондриальной АТФ-азы и мембранной Na^+/K^+ АТФ-азы, что приводит к подавлению активации фосфолипазы А2 в условиях гипоксии

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

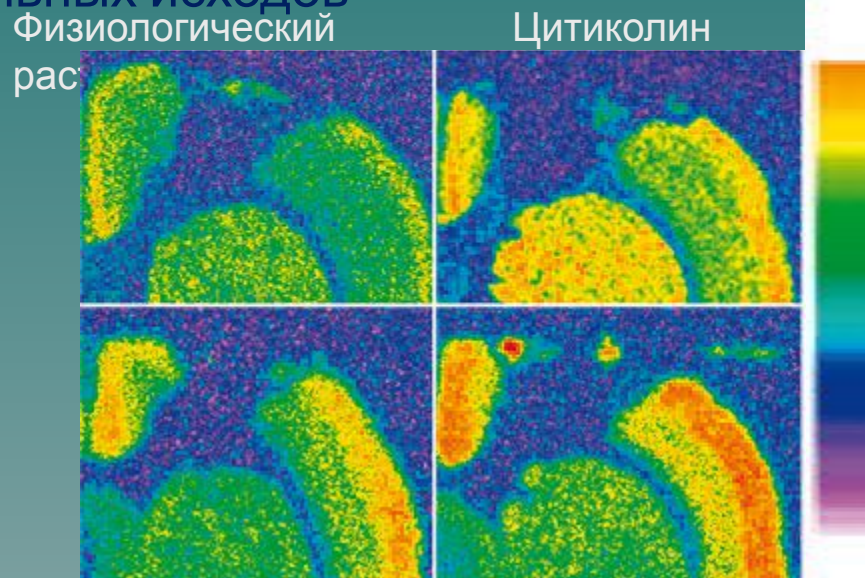


В эксперименте было показано, что цитиколин, введенный за 1 час перед ишемией, значительно снижает уровень внеклеточного глутамата в головном мозге в течение 6 часов после ишемии

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

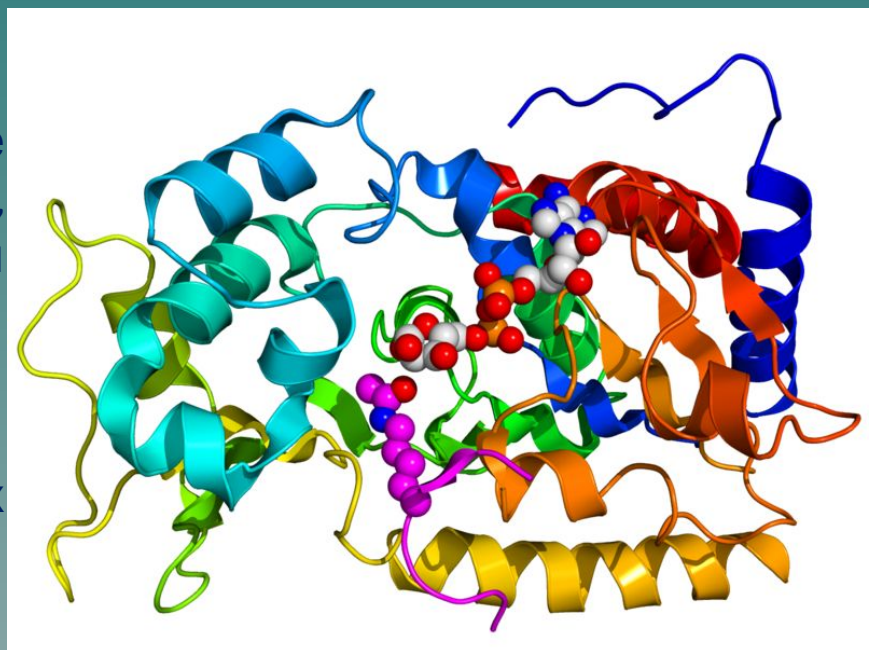
| Орган | Стимуляция n -холинорецепторов | Стимуляция m_2 -холинорецепторов |
|---|--|---|
| Сердце | - | Брадикардия Снижение сократимости Снижение АВ проводимости вплоть до блокады |
| Сосудистый тонус, АД | Повышение АД, обусловленное усиленным выделением адреналина надпочечниками, возбуждением симпатических 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 α -адренорецепторов
- ◆ **Таким образом, сердечно-сосудистые эффекты цитиколина обусловлены влиянием как на периферическую холинергическую, так и адренергическую передачу**

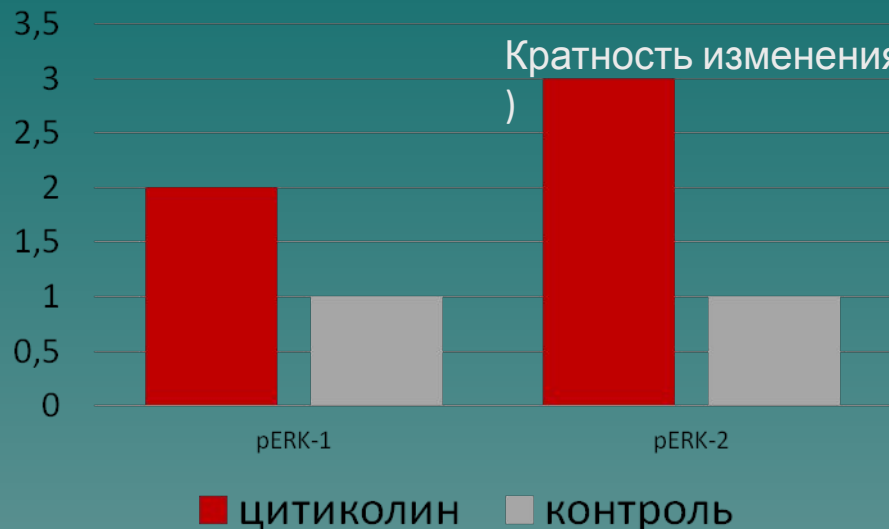
Белок Сиртуин 1 и его биологическая роль

- ◆ **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 инфаркта¹



- Защищает нейроны от глутамат-опосредованного апоптоза²
- Восстанавливает целостность нейрональных мембран, активность Na^+/K^+ -АТФазы³
- Снижает активность фосфолипазы A_2 ³



Увеличивает в нейронах мозга и циркулирующих
клетках крови экспрессию белка сиртуина1 –
важного фактора эндогенной нейропротекции⁴

Длительное лечение
1 г / день

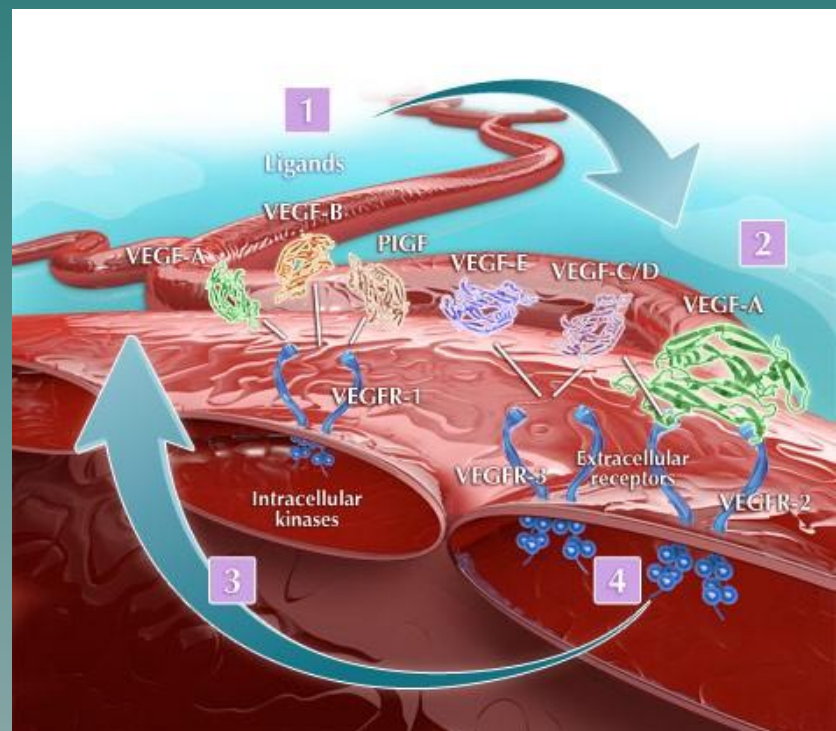
Фактор роста эндотелия сосудов и его роль

◆ **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)

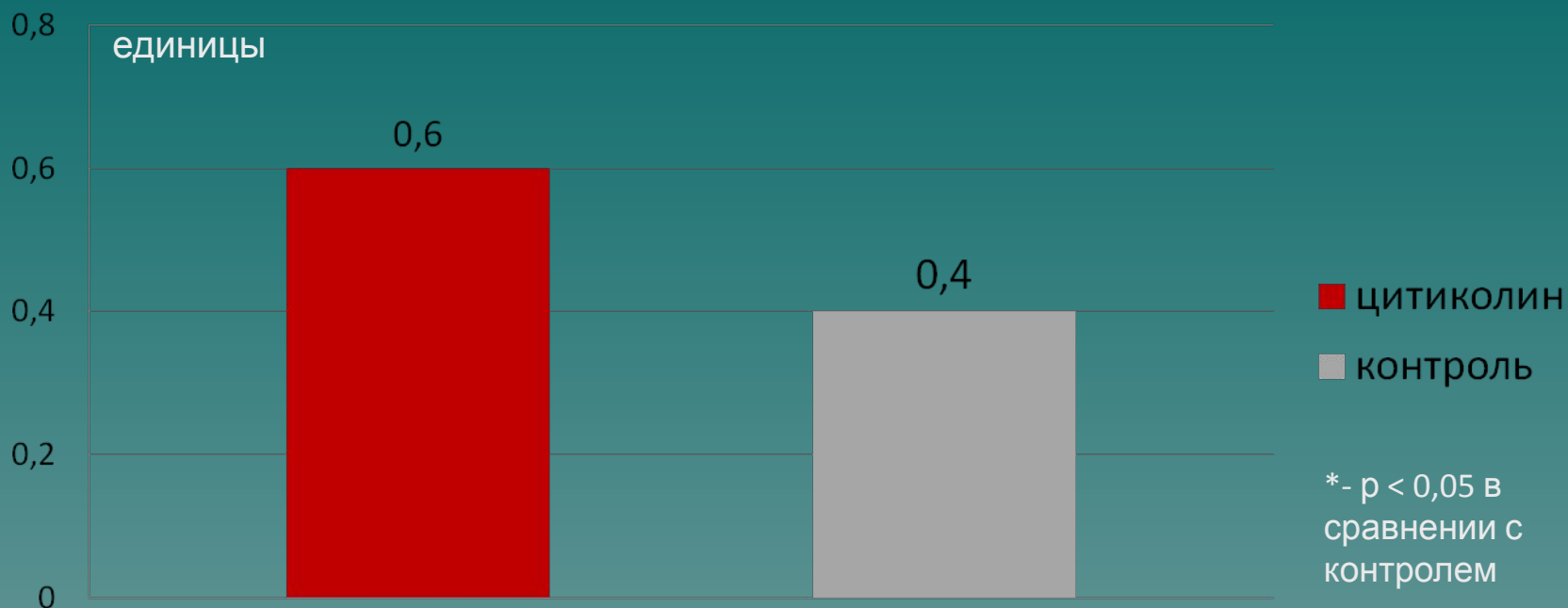
• VEGF служит частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна. Концентрация VEGF в крови повышена при бронхиальной астме и понижена при сахарном диабете.

• 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



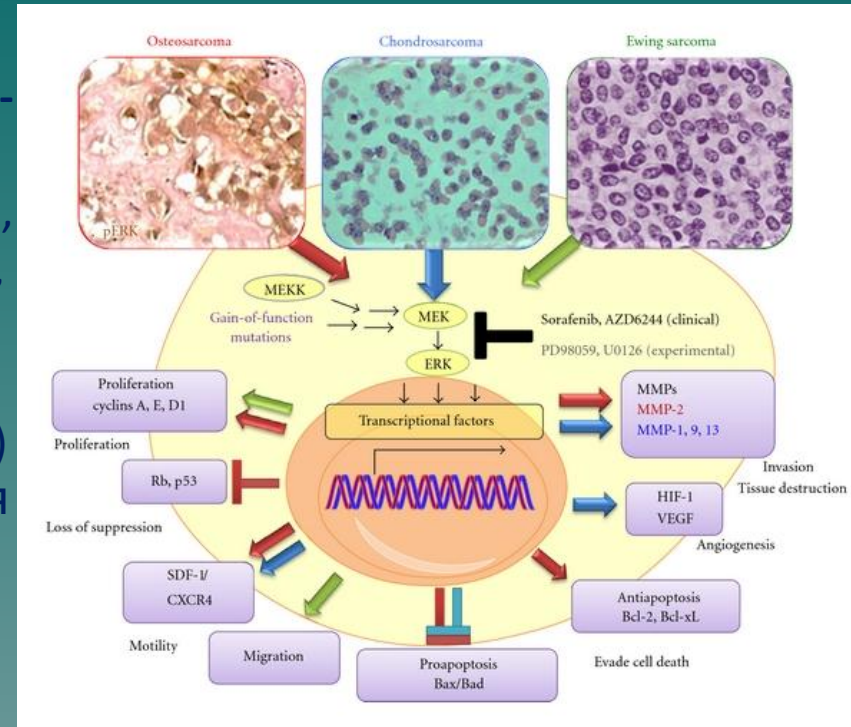
Цитиколин повышает экспрессию VEGF при экспериментальном инфаркте мозга



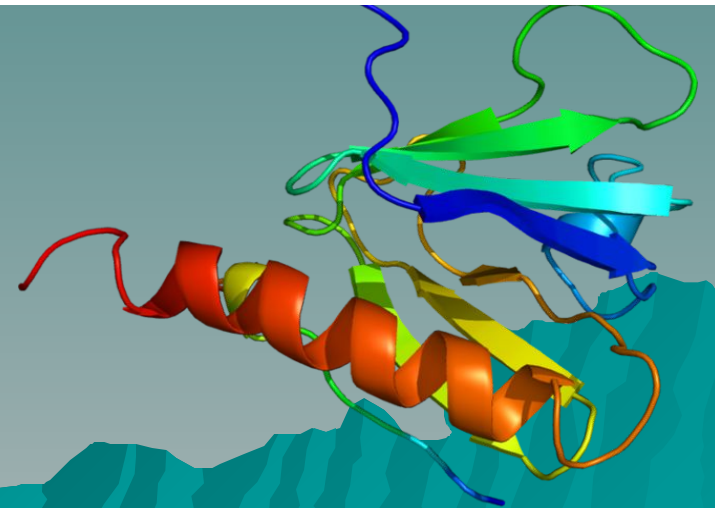
- ◆ На 14-й день после экспериментального инсульта лечение цитиколином приводит к увеличению экспрессии VEGF в периинфарктной зоне по сравнению с контролем
- ◆ Таким образом, цитиколин усиливает ангиогенез, параллельно уменьшая объем инфаркта и улучшая функциональный исход после инсульта

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

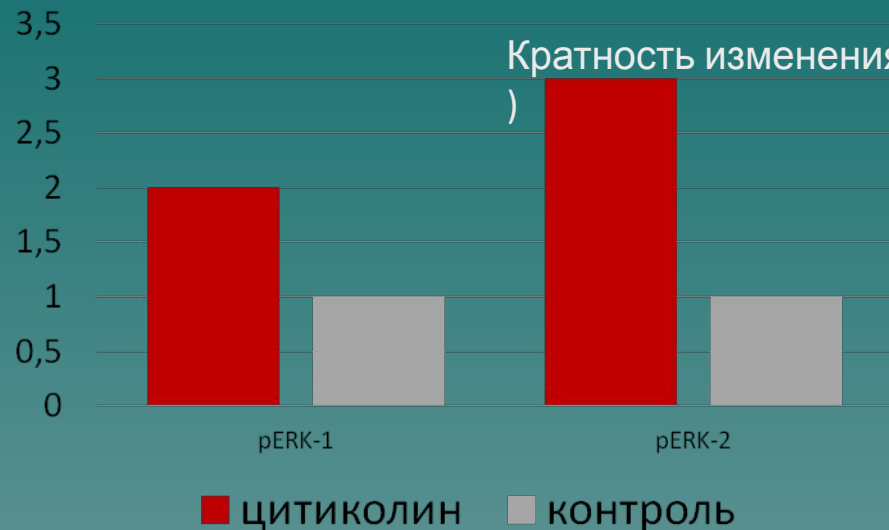


- Субстрат инсулинового рецептора -1 (insulin-receptor substrate – IRS-1) является модулятором про-ангиогенных сигнальных каскадов в сосудистых эндотелиальных клетках



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

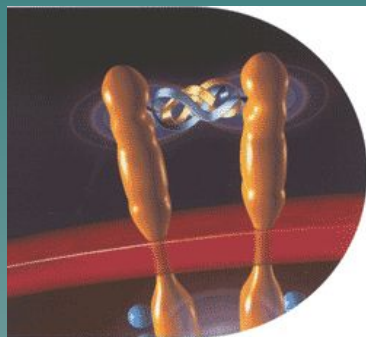


- ◆ После 10 мин терапии цитиколином отмечалось 2-х и 3-х кратное увеличение экспрессии pERK 1 и 2 соответственно в сравнении с контролем
- ◆ Цитиколин также увеличивает фосфорилирование IRS-1 параллельно с активацией эндотелиальных клеток и увеличением васкуляризации при модели ишемии в сравнении с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

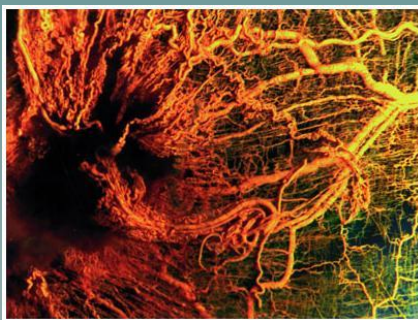
Нейрорегенераторные эффекты Цераксона



- Усиливает постишемический нейрогенез¹
- Увеличивает многокомпонентность дендритов, плотность шипиков нейронов²



- Усиливает ангиогенез (стимулирует выработку VEGF и эндотелиальных клеток предшественников) в периинфарктной зоне^{3,4}



- Задействует новые нейрорегенераторные механизмы: увеличивает экспрессию pERK1/2 и IRS-1 – ключевых сигнальных белков, играющих важную роль в ангиогенезе и выживаемости эндотелиальных клеток⁵

Длительное лечение
1г / день

Цераксон обладает комплексным эффектом

Нейропротективный

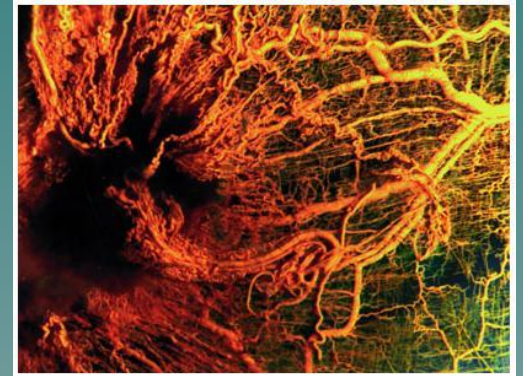
- ◆ Острый период инсульта
- ◆ Острый период ЧМТ
- ◆ Когнитивные нарушения

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**

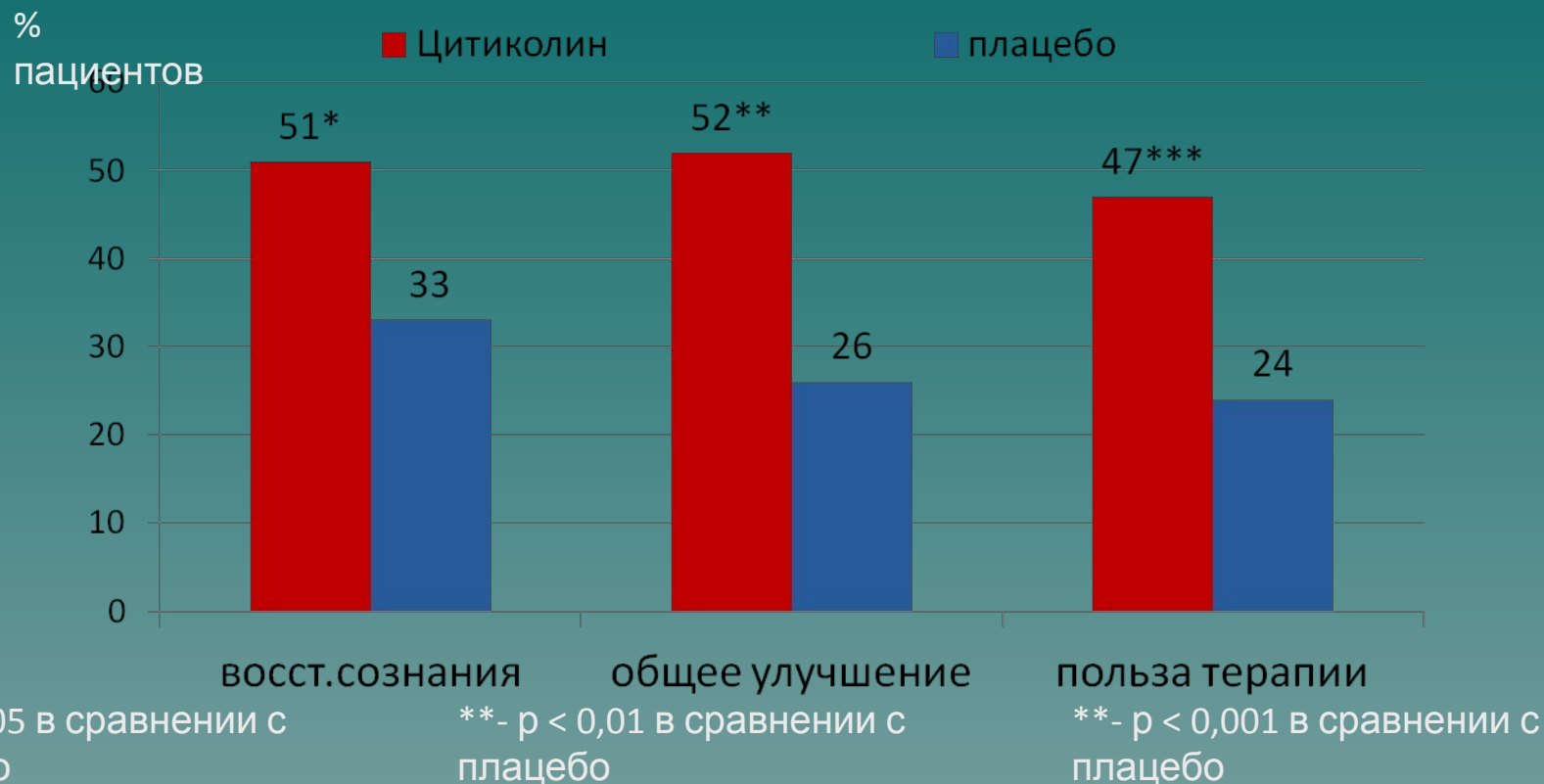


Эффективность цитиколина в лечении острого инфаркта головного мозга (Tazaki Y et al. 1988)

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



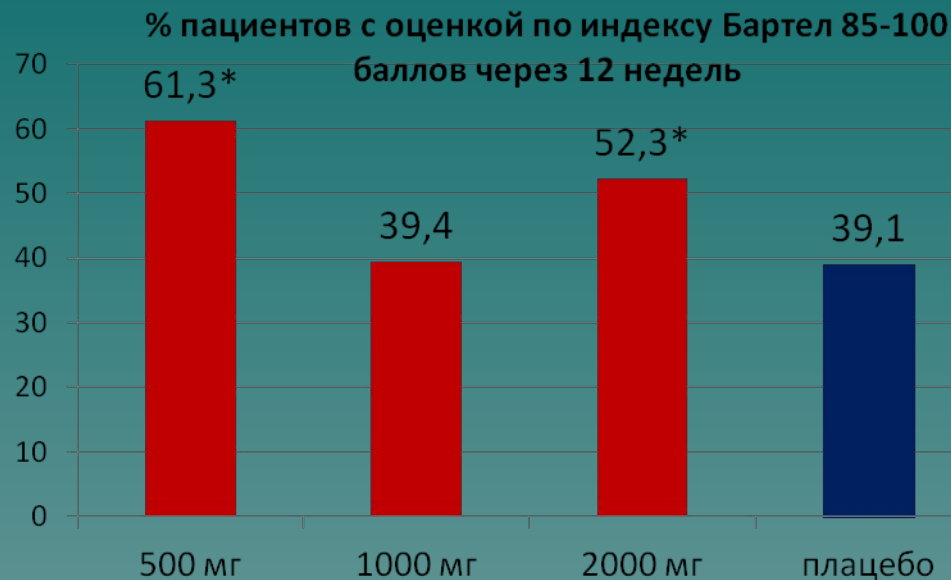
Цитиколин оказался эффективным препаратом в лечении пациентов с острым инсультом. Кроме того, в группе пациентов, получавших цитиколин, число осложнений было меньше (1%), чем в группе плацебо (8,1%)

инсульта с оценкой эффективности различных

ДОЗ (Clark WM et al. 1997) Дизайн

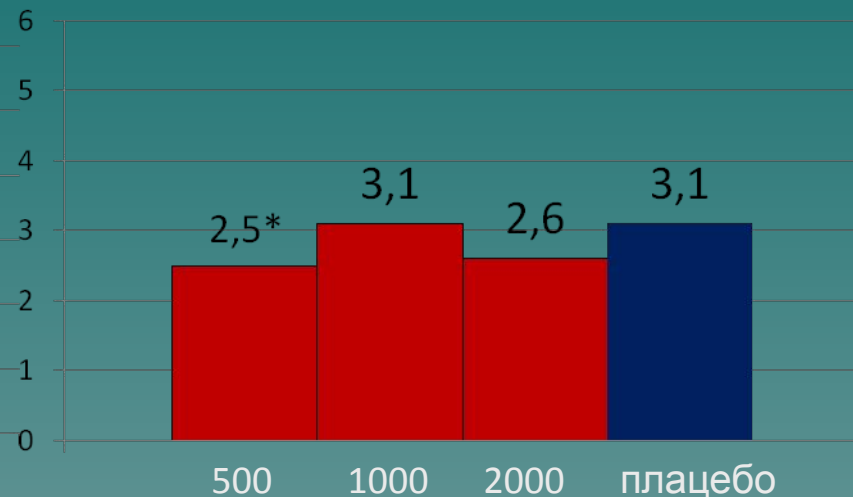
- ◆ Сравнительное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- ◆ 259 пациентов из США с острым ишемическим инсультом в течение первых 24 ч от начала развития заболевания были разделены на 4 группы
- ◆ Схема терапии: Цераксон per os 500, 1000 и 2000 мг/сут или плацебо в течение 6 недель с последующим 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

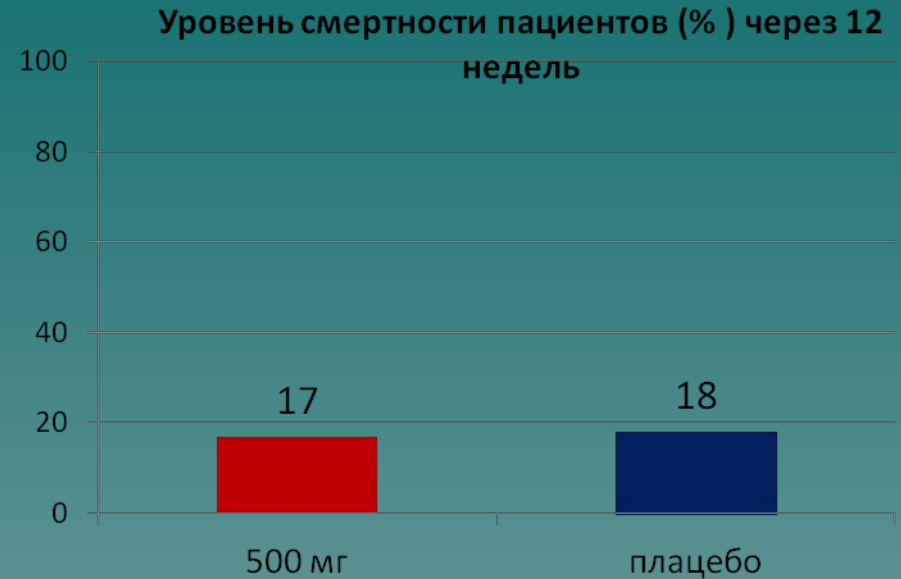
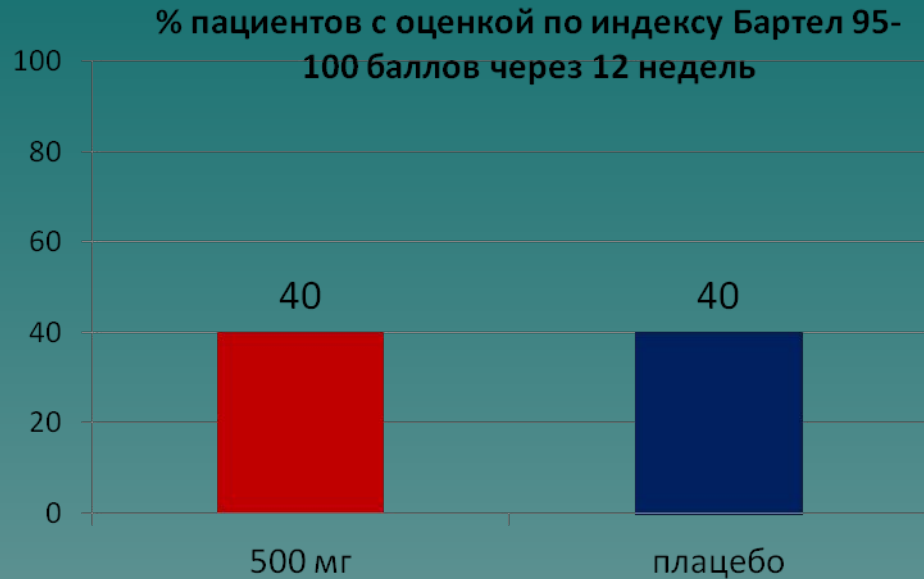
Пероральный прием цитиколина позволил достичь лучших функциональных исходов, и доза 500 мг являлась наиболее эффективной дозой цитиколина. Серьезных нежелательных явлений или смертей, связанных с приемом цитиколина, не отмечалось

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



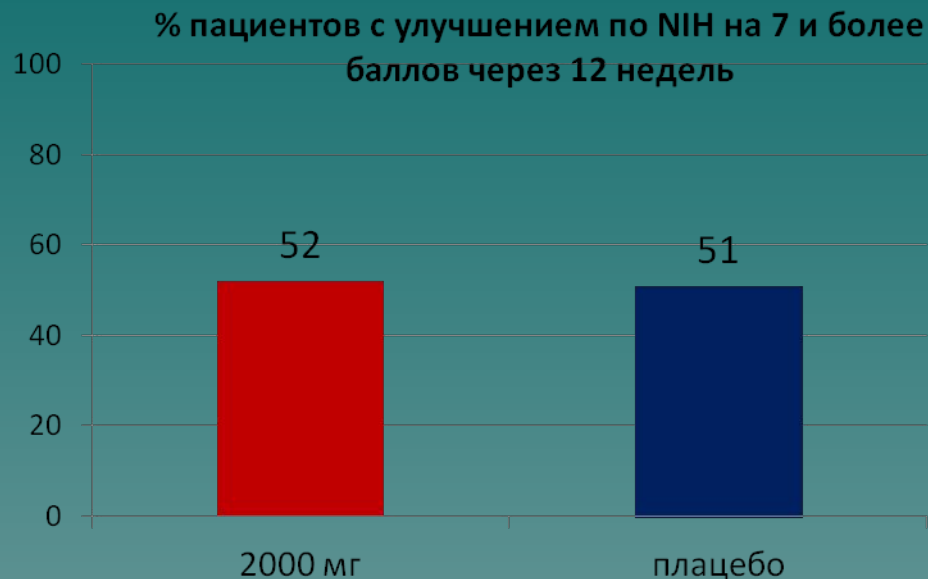
- **Значимых различий не было установлено ни по одному из показателей**
- **Однако при ретроспективном анализе в подгруппах было показано, что у пациентов с умеренным или тяжелым инсультом (исходный балл NIH 8 или выше), лечение цитиколином увеличило вероятность полного восстановления, (индекс Бартел 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 ≤ 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; $p=0,108$)

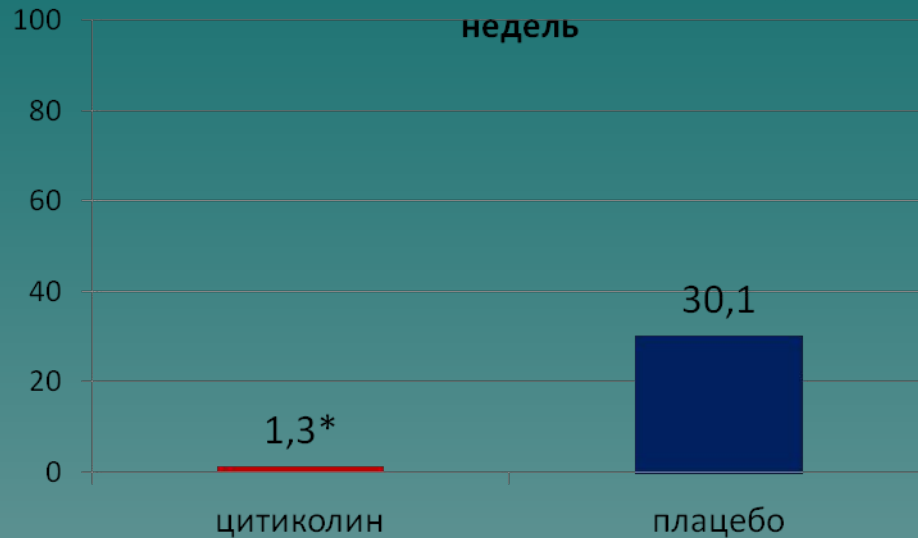
Исследование эффекта влияния цитиколина на объем мозгового инфаркта (Warach S et al. 1996, 2000)

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

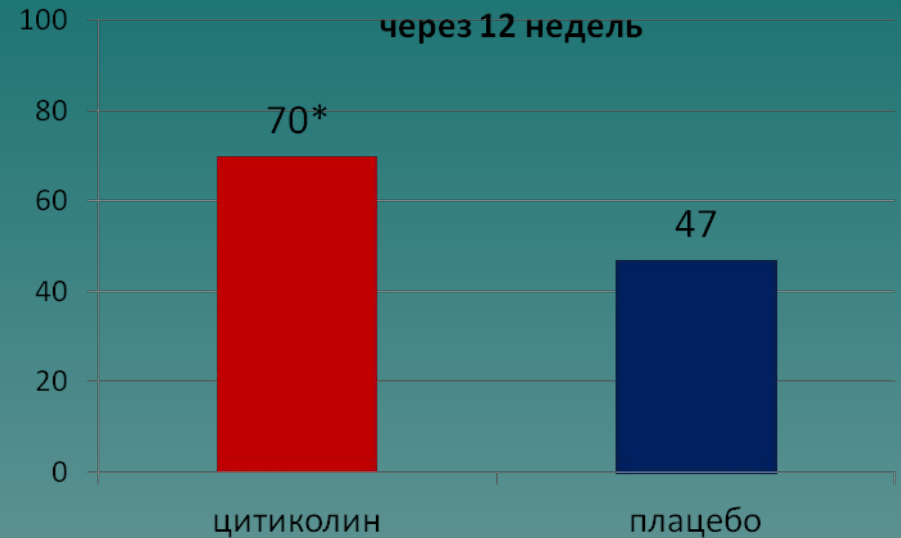
Результаты

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 см³, 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