

Коморбидные состояния в практике невролога

В. В. Афанасьев, Е.Л. Пугачева

Кафедра старей помощи СГМУ им. Н.П. Баранова; Кафедра неврологии СГМУ им. Н.П. Баранова; Отдел антимигренозной терапии СГМУ им. Баранова

Н Новгород 2016

Несколько общих правил фармакокинетики

1). C_{max} , T_{max} , и $T_{0,5}$

C/t_{max} необходимы для определения последовательности назначения



$T_{0,5}$ необходим для определе
кратности назначения

Другие показатели
НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РАБОТЫ
при невозможности хроматографического определения
концентраций препаратов

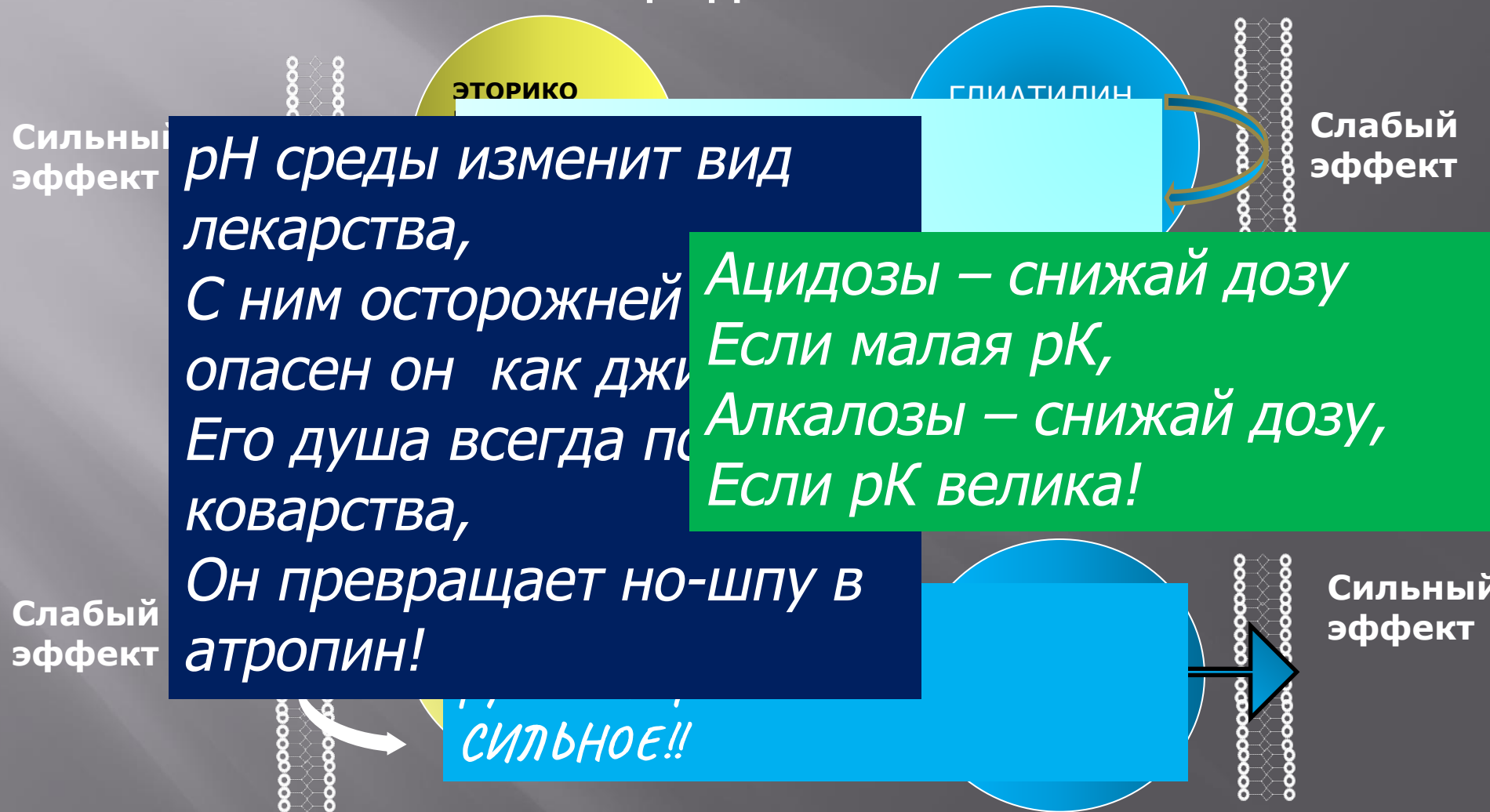
- pK
- t_{max} (C_{max})
- T_{0,5}
- % связи с белками плазмы крови
- Ae₂₄

в справочниках!

Рекомендация ВОЗ для стран
в которых хроматографический
контроль не проводится

1). рН, рК могут изменять силу действия препаратов

Ацидозы



2). СВЯЗЫВАНИЕ ВЕЩЕСТВ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ может приводить к неожиданным побочным эффектам

Препарат	% связи с белками	% свободной фракции
Варфарин	99,5	0,5
Фенозепам	99	1

Варфарин (% = 99), назначенный после Клофелина (% = 54), вытеснит клофелин из связи с белками плазмы, - АД снизится на 1-2 сутки;

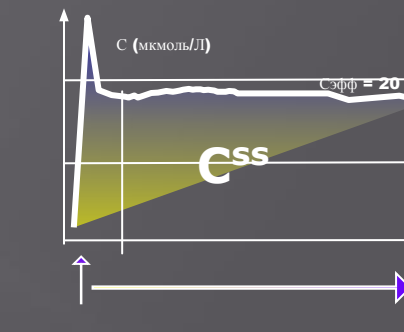
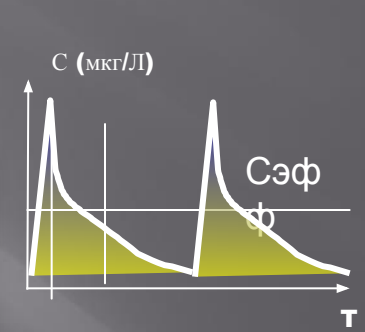
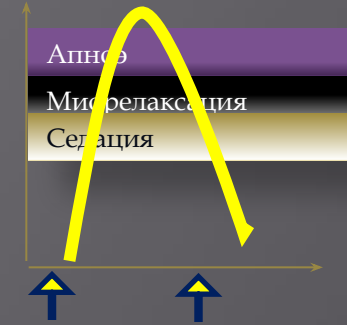
Лидокаин	51	49
Дигоксин	25	75
Метопролол	11	89
Атенолол	<5	<95
Гентамицин	3	97
Соталол	0	100

Доза, режим и последовательность назначения

Фиксированная доза:

- Недостаточная (нет эффекта)
- Избыточная (побочные эффекты)

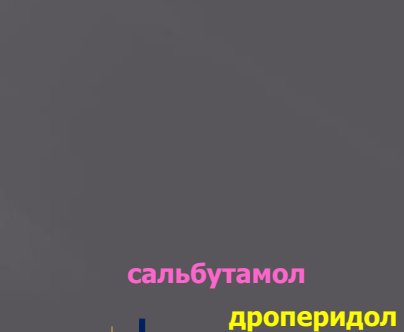
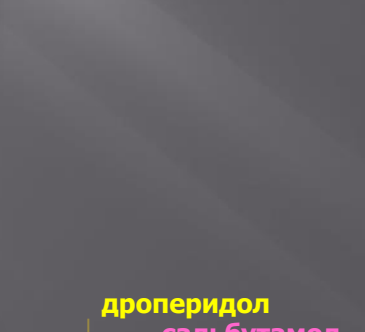
Зависит от рК и КОС



Режим назначения:

- Интермиттирующий (не позволяет удерживать концентрации)
- Поддерживающий C^{ss}

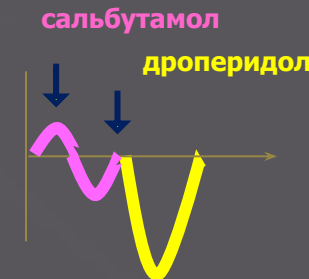
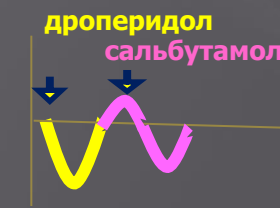
Обеспечивает постоянство концентрации препарата в плазме крови



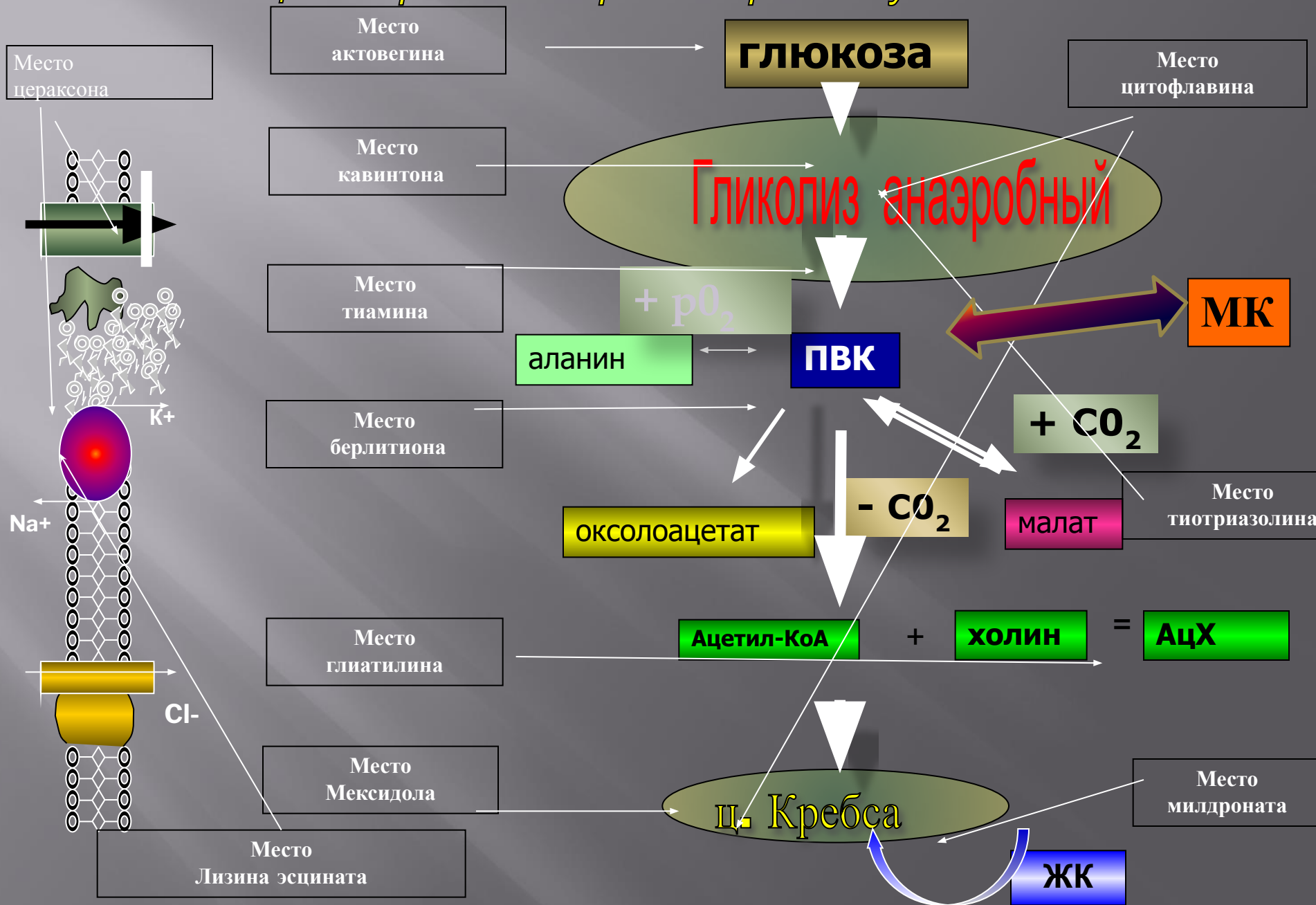
Последовательность назначения:

- $A + B + C = ?$
- $C + B + A = ?$

Обеспечивает реализацию действия ингредиентов комбинации препаратов



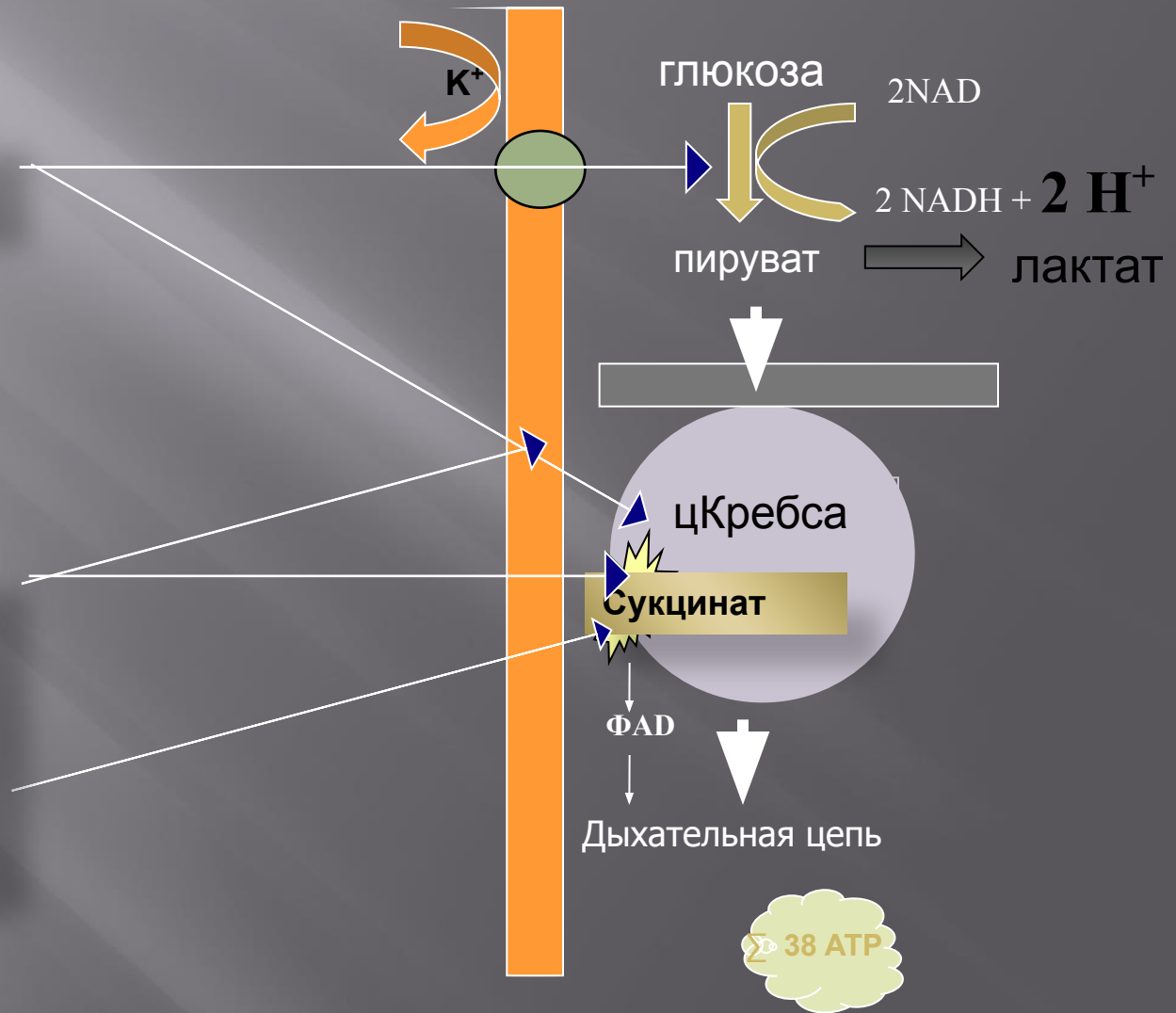
Место цитопротекторов в промежуточном обмене



Различия между сукцинатами

Цитофлавин

Ремаксол
Реамберин
Мексидол
(Нейрокс)



ЦИТОФЛАВИН

Теплый (подогретый) раствор глюкозы
5%-250 мл

Рибоксин (~~200~~ – **600** мг на **70** кг м.т.)

Панангин **10-20** мл на **70** кг м.т.

Цитофлавин **10-20** мл

Тиамин **100** мг; пиридоксин
100 мг; липоевая кислота
(болюс)

10

10

Время/мин

РЕМАКСОЛ

МЕКСИДОЛ

Реполяризирующая (или деполяризирующая) смесь

Рибоксин (~~200~~ – **600** мг на **70** кг м.т.)

Панангин **10-20** мл на **70** кг м.т.

Тиамин **100** мг; пиридоксин **100** мг;
липовая кислота (болюс)

Мексидол по **500** мг + **250**
/сутки

10

10

время /мин

Реполяризирующая смесь + **0,9% NaCl**

Тиотриазолин (рибоксин)

Тиамин **100** мг; пиридоксин **100** мг; липоевая
кислота (болюс)

Ремаксол **500** мл

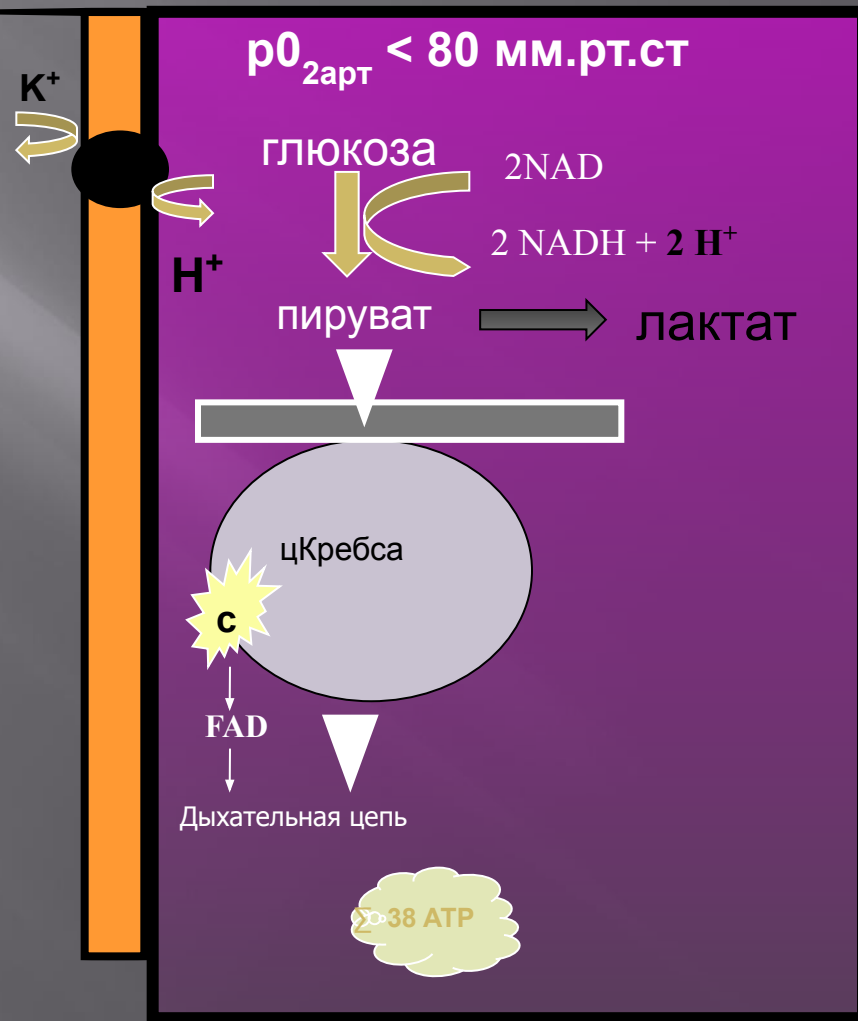
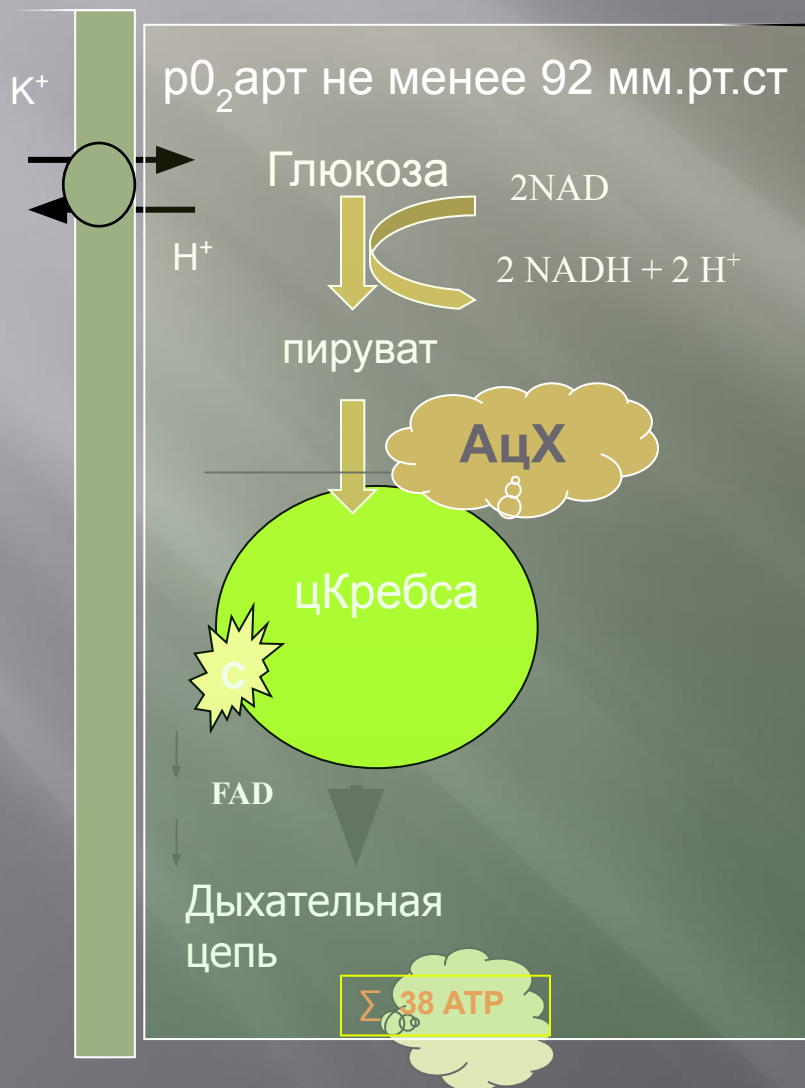
10

10

Время/мин

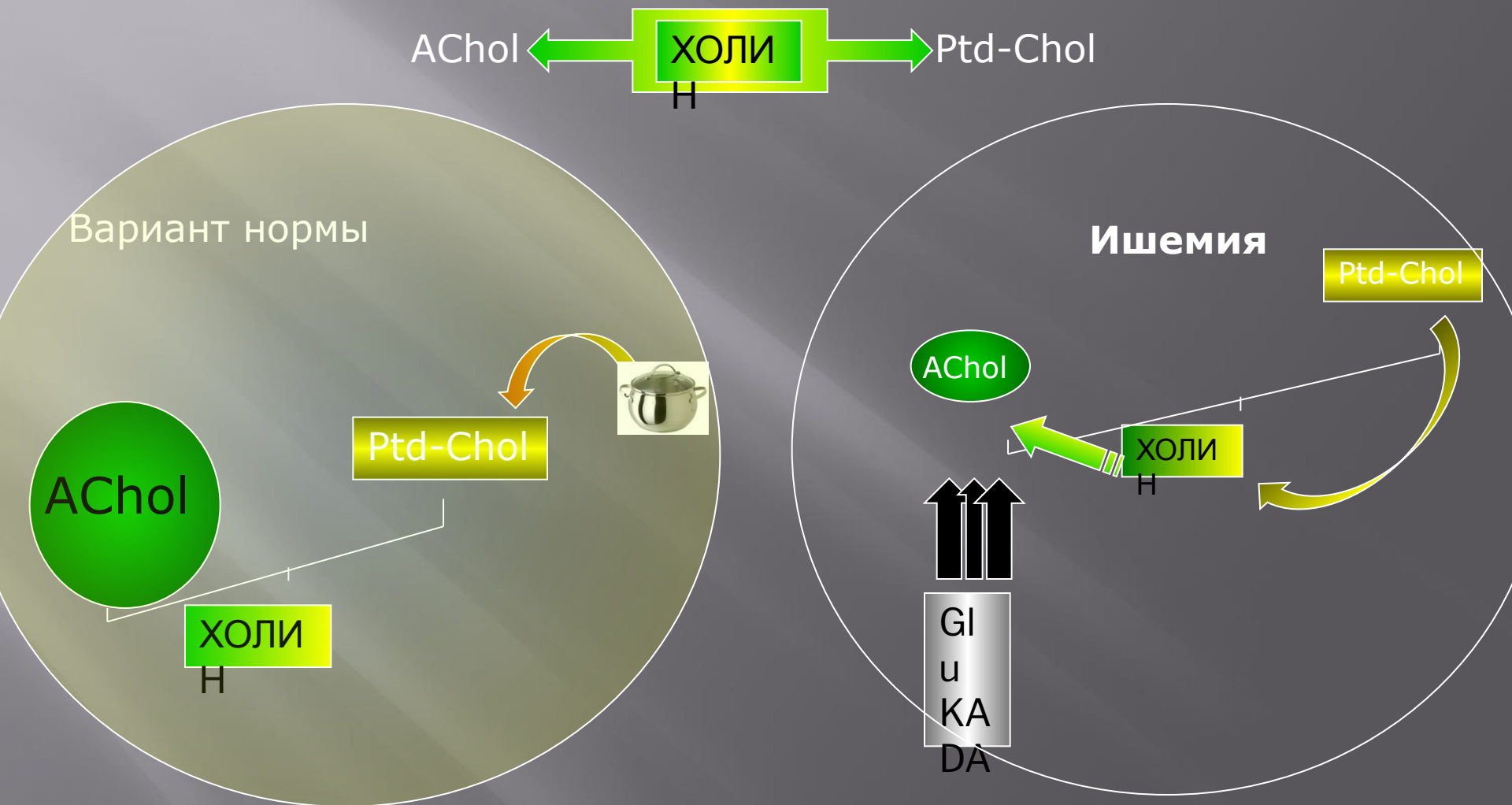
Норма

ГИПОКСИЯ



"Аутоканнибализм" фосфотидилхолина.

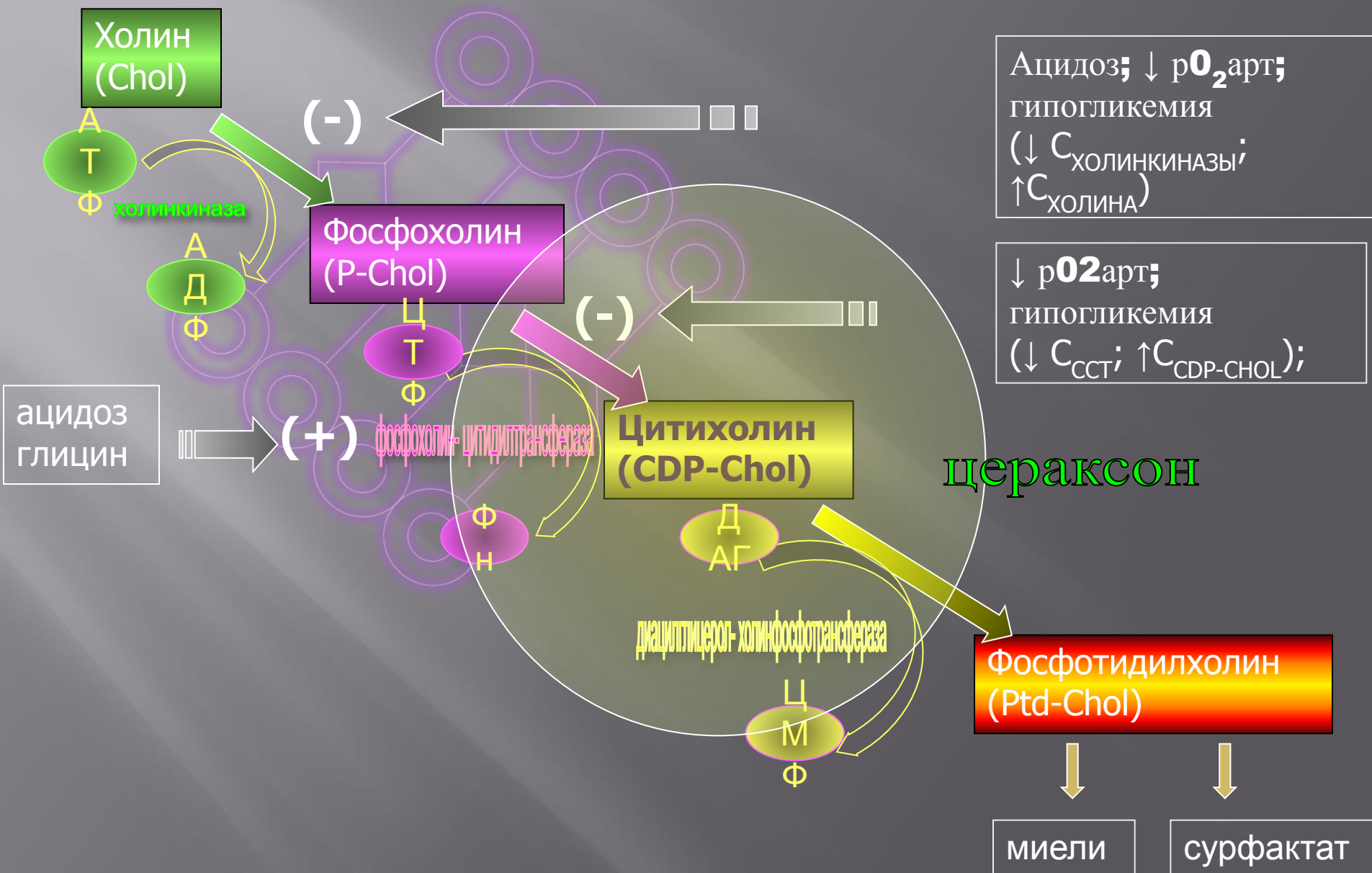
Поддержка холинергической трансмиссии за счет разрушения мемб



в головном мозге концентрация АцХ при назначении цитихолина не увеличивается (Kakihana, 1988)

Взаимосвязь холинового и фосфолипидного обменов

ЦЕРАКСОН



Роль
углеводного
обмена



Ац-КоА

+

CHOLINE

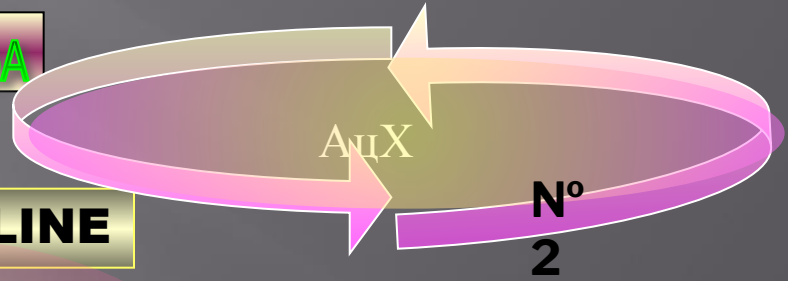
PH-Chol

CDP-Chol

PTd-Chol

Сурфакта

Холинергическая
нейротрансмиссия



ЦИТИХОЛ

№ 3

фосфотидилсерин

фосфотидилэтаноламин

МИН



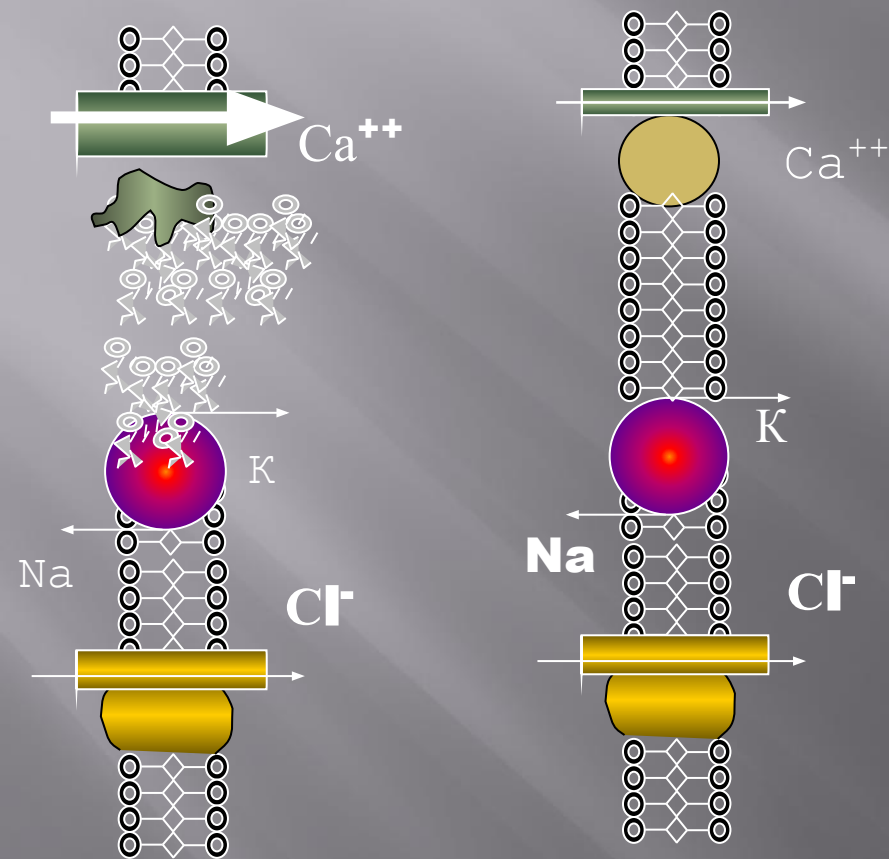
№ 4

сфингомиелин

миелин

№ 5

Преимущества ЦЕРАКСОНА



Другие коэргичные комбинации

цераксон + метилпреднизолон в ближайшие 8 ч (Hall et al., 2004)

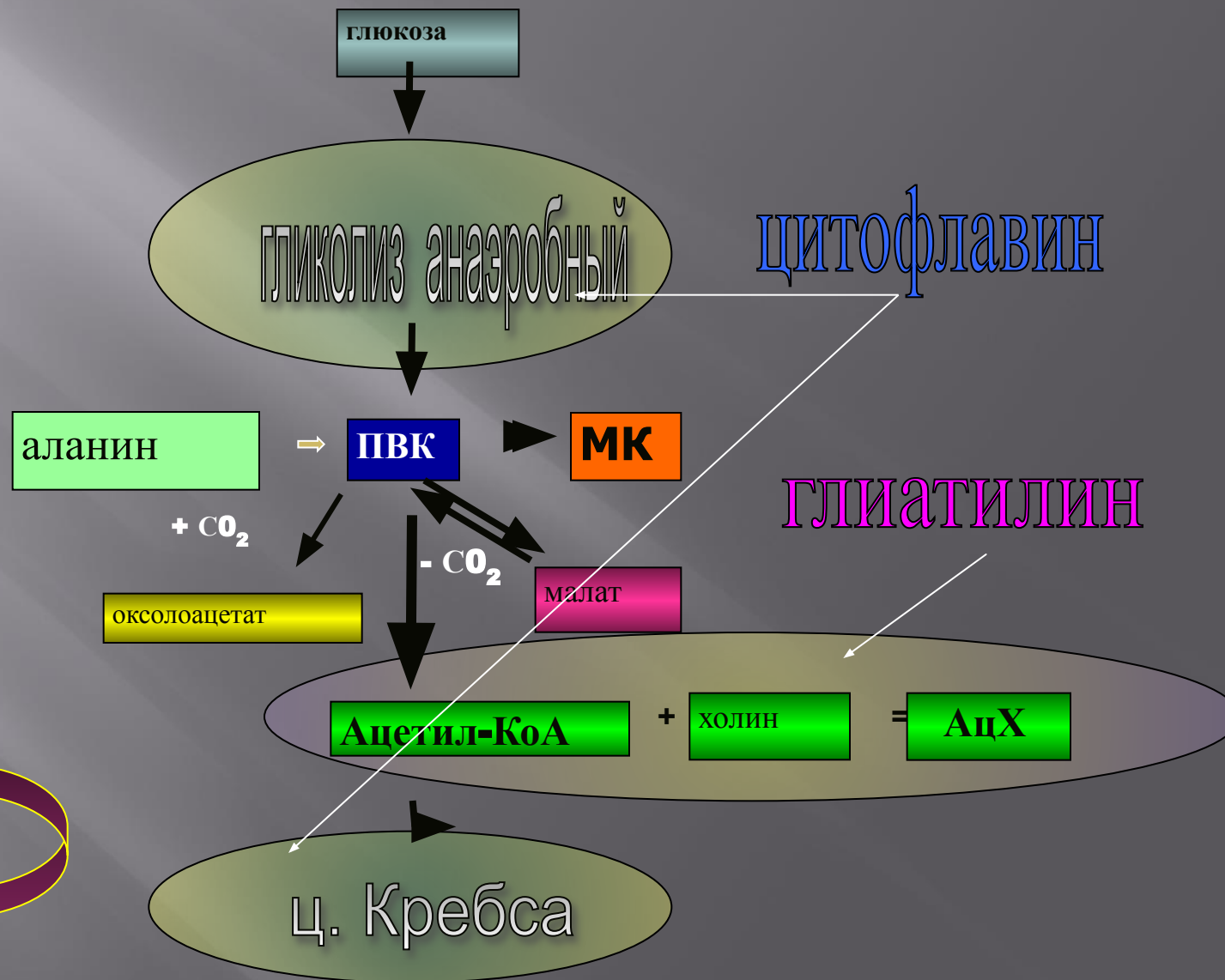
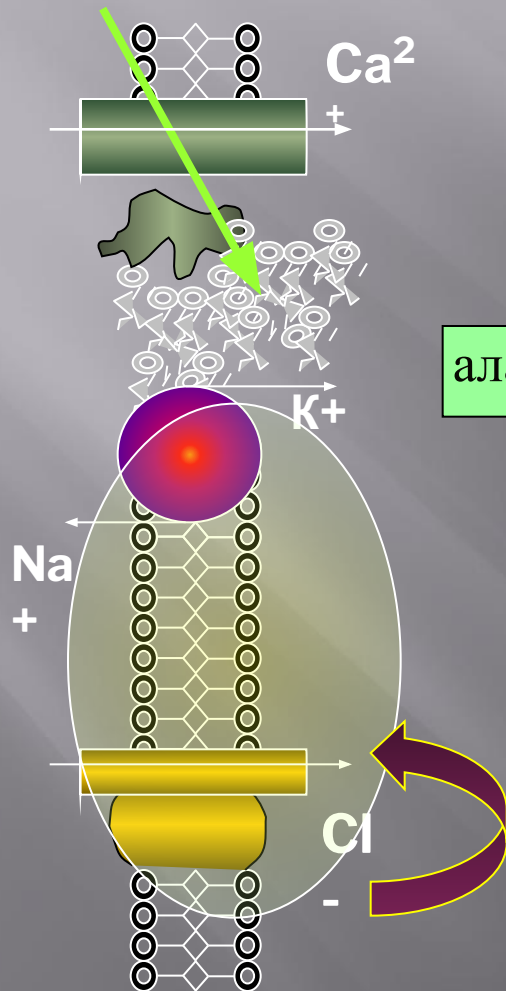
цераксон + актовегин (Румянцева С.А., 2008, Амчестлавский В.Г., 2009)

цераксон + глиатилин (Румянцева С.А., Афанасьев В.В., 2008)

цераксон + мексидол (Перова Н.В. личное сообщение, 2008)

Где его место?

цераксон



нейротрансми

я



ЦИТИХОЛИН



мембраны

≠

нейротрансмиссия

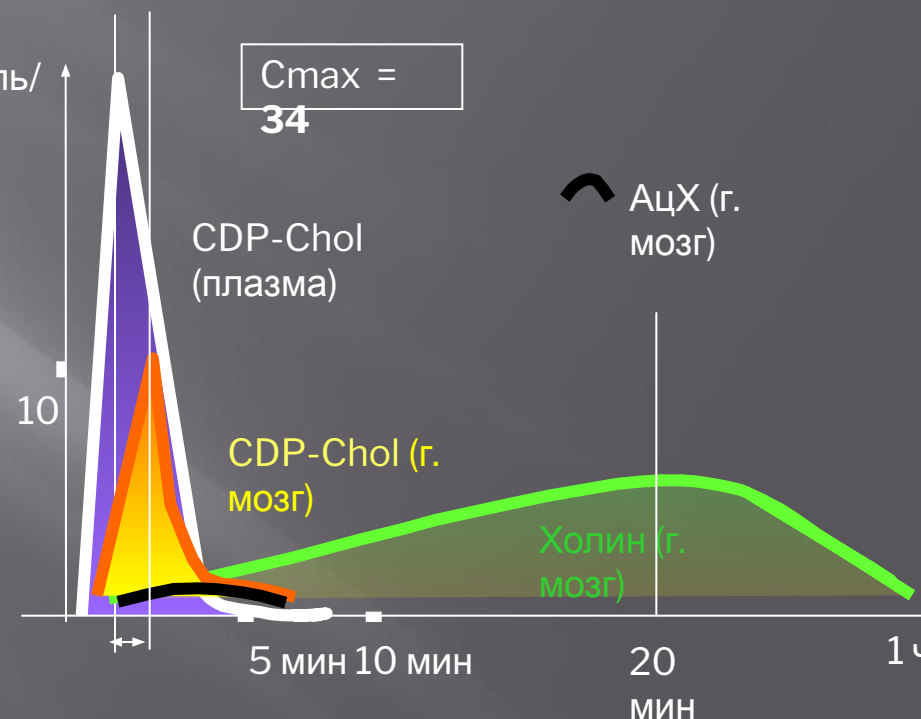
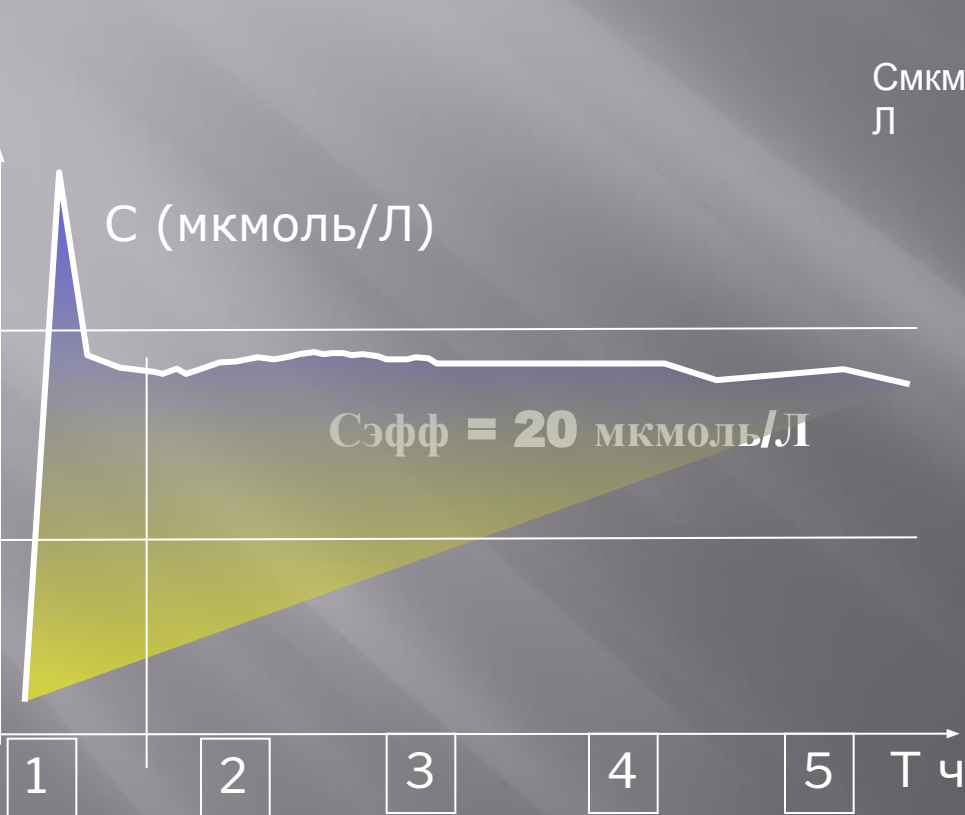


глиатилин



мембраны

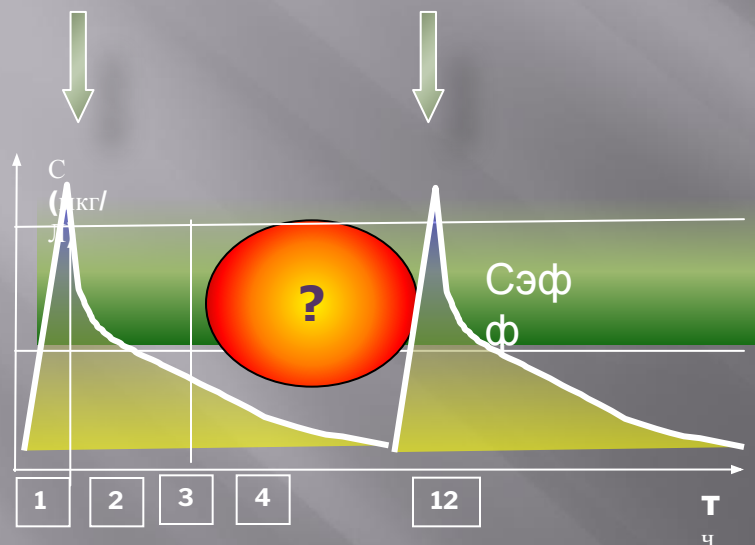
Оптимальное введение цераксона через инфузомат



1 г в вену
 C_{max} CDP-Chol (пл) = 1 мин
 C_{max} CDP-Chol (г. мозг) = 1 мин
 $T_{0,5}$ CDP-Chol (г.мозг) = 2 мин
 C_{max} Chol (г.мозг) = 20 мин
 $T_{0,5}$ Chol (г.мозг) = ? мин

Дн = 1г + Дп = 0,008 г/мин

Обычный режим назначения



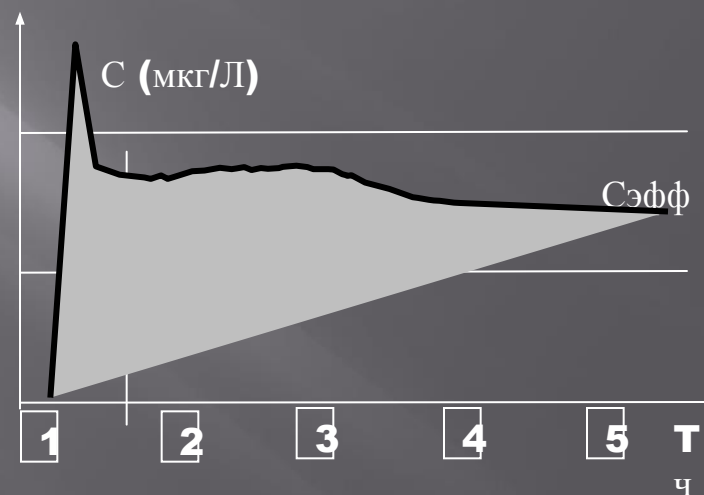
$$ED_{50} = 1\text{г}$$

$$ED_{50} = 1\text{г}$$

(цум по Gatti, et al.,
1992)

Назначение в режиме Дн+Дп

Дн + Дп)



**Дн = 1г + Дп = 4 мг/мин/70 кг м.т.
(2ч 50 мин)**

**Дн = 1г + Дп = 2мг/70 кг м.т.
(5 ч10 мин)**

Что дает знание кинетики?

ЦЕРАКСОН

Смкмоль/Л



C_{max} (мкмоль/Л) = 34

CDP-Chol (плазма)

$T_{0,5} = 2$ мин

CDP-Chol (гм)

Холин (головной мозг)

10

5 мин

10 мин

1 ч

Т ч

$T_{max} = 1$ мин

$T_{max} = 20$ мин

АцХ (Головной
мозг)

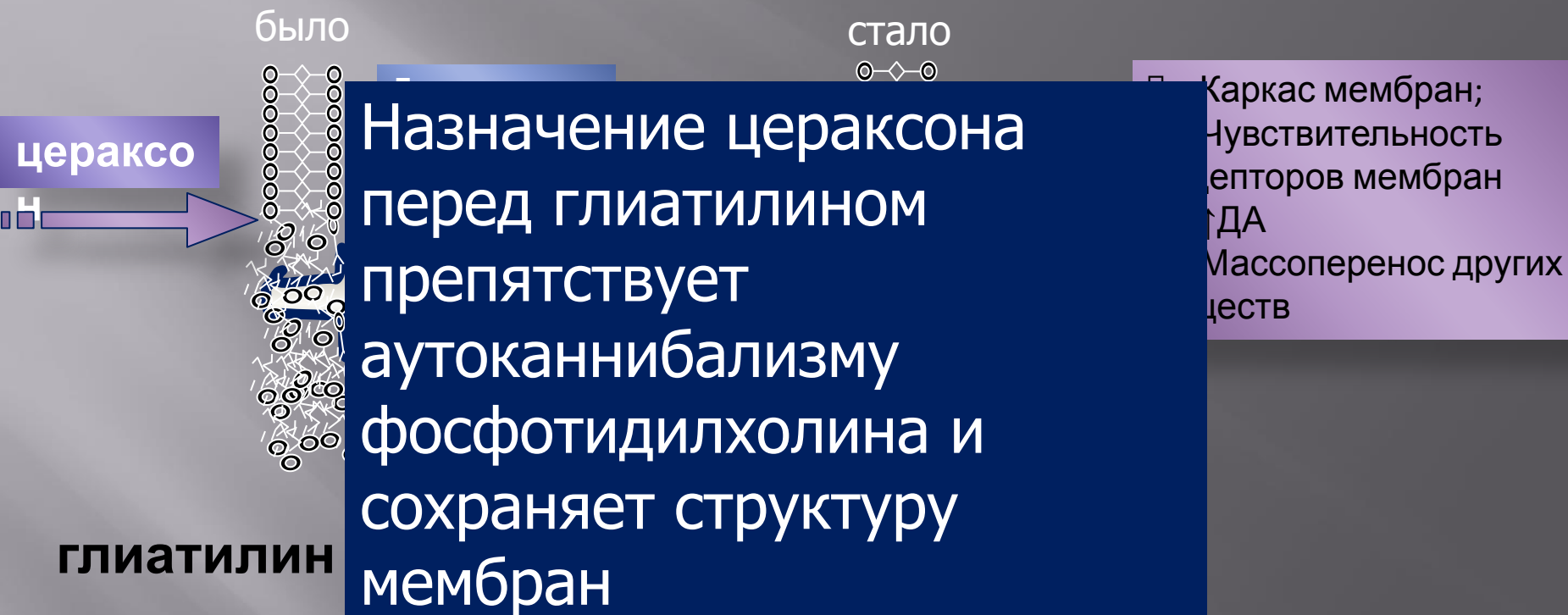
ГЛИАТИЛИН

Рациональные
сочетания
препаратов

В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева, Е.Р.
Баранцевич, 2010

Соответствие фармакодинамики препаратов

цераксон



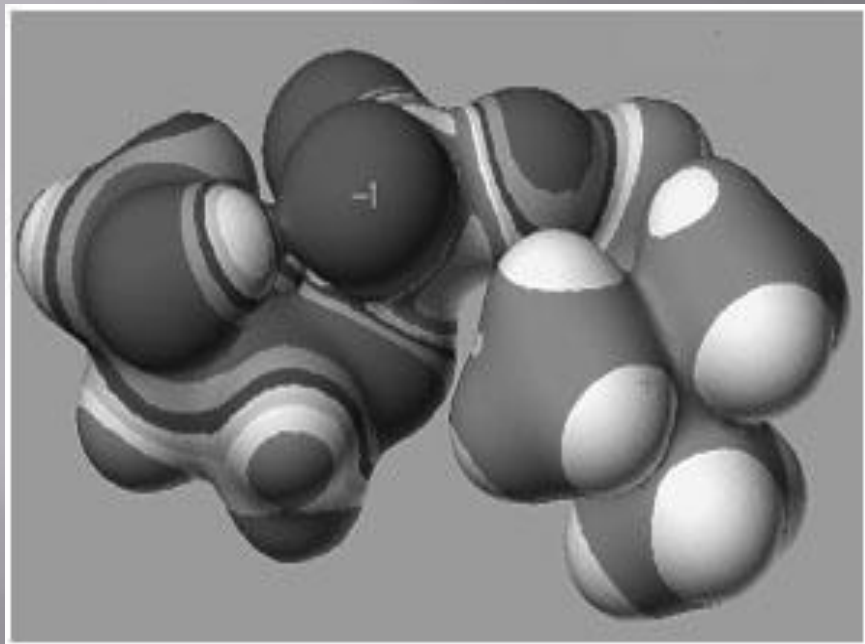
(Adibhatla, 2003)



Глиатилин и церетон – есть разница

глиателин

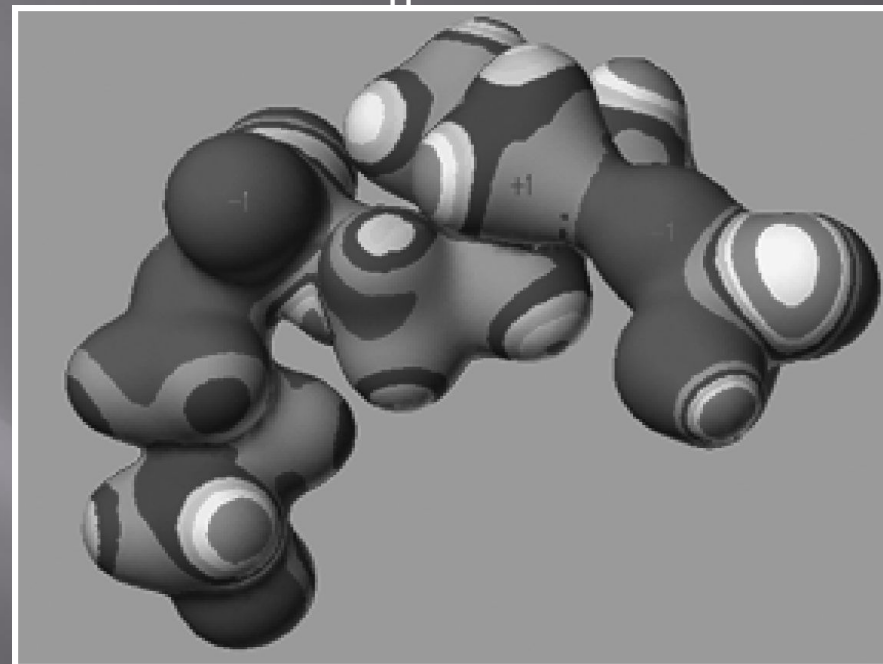
Н



фосфат

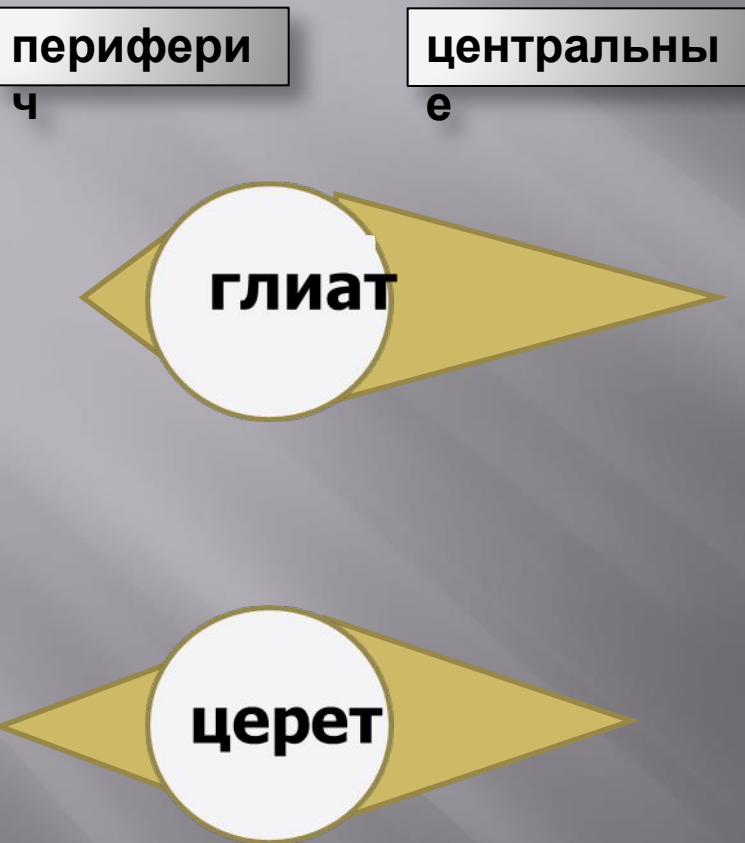
церето

Н



гидр
ат

Преимущества глиатилина при центральных нарушениях

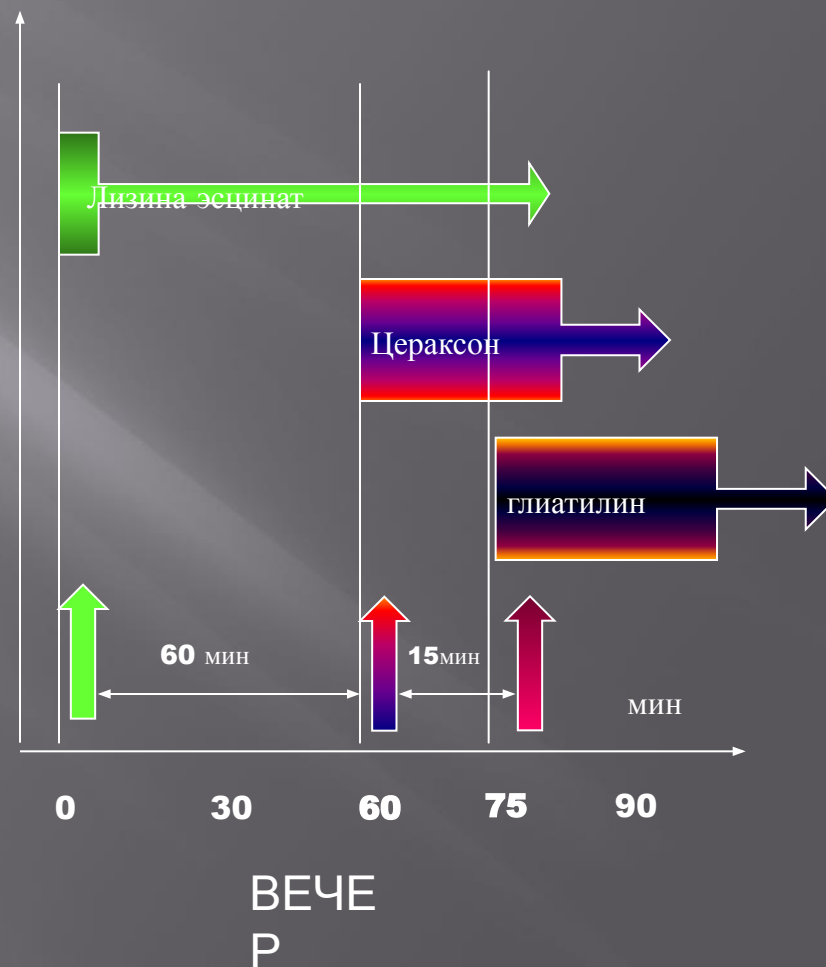
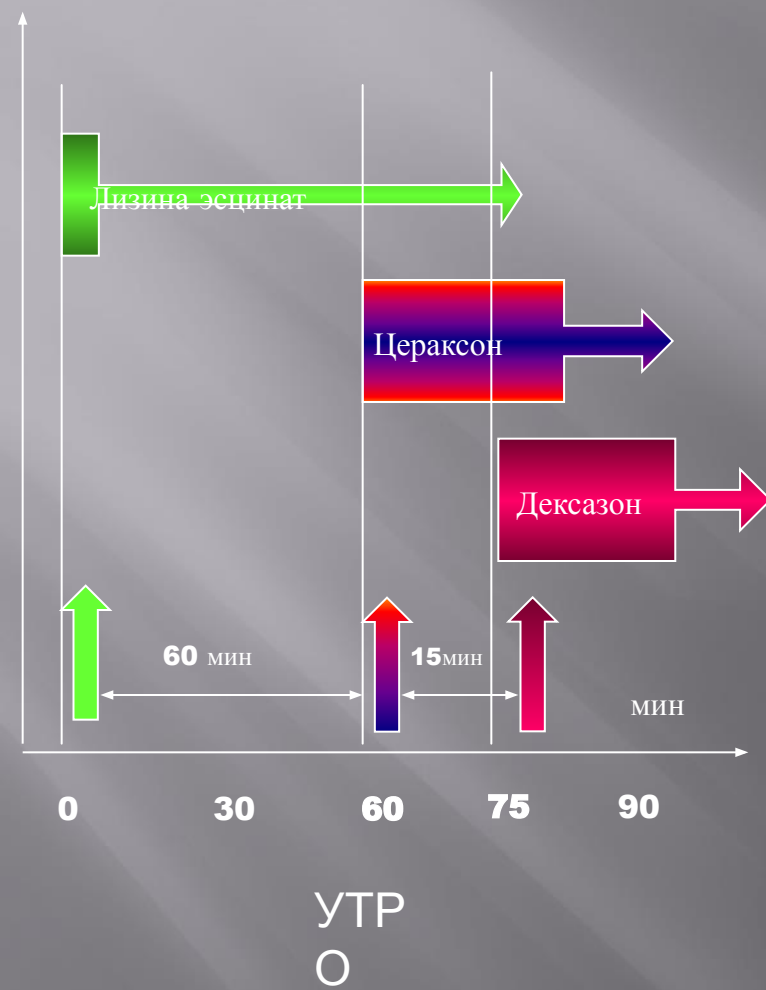


Концентрация МДА. Острый инульт ОНМК, крысы. $M \pm m$ [f1 – f2].

- ^ - $p \leq 0.001$ по отношению к интактным;
- * - $p \leq 0.001$ по отношению к контролю;
- † - $p < 0,05$ по отношению к церебро и церетону.

Интегральная этапность назначения препаратов

1 вариант



Примечание: цераксон целесообразно вводить инфузоматом

ПРИМЕР Больной Б. 72 г поступил в хирургическую клинику с целью реконструктивного сосудистого вмешательства на аорто-подвздошном сегменте и артериях нижних конечностей. Во время операции остановка кровообращения, восстановление самостоятельной гемодинамики через 10 мин.

На момент осмотра через 1 мес: сознание 8 (ШКГ), дышит сам (трахеостома), г/д стабильная (АД 130/90; ЧСС 90); $PO_2=94\%$,

Мышечно-суставная контрактура без парезов, гримаса боли на лице, кашлевой рефлекс сохранен.

Д-з: ПРБ, правосторонняя н.д. пневмония. Терапия: АБ, ИТ, вит В,С,Е, Н2-блокаторы, глиатилин 1 г . Изменения ШКГ 7-8.

до

ИТ, , АБ, вит В1, С, Е
Зонтаг (150 мг)
Инфукол



Незначительная динамика
ШКГ 7 – 8

Консультация невролога, афазиолога, клин. фармаколога

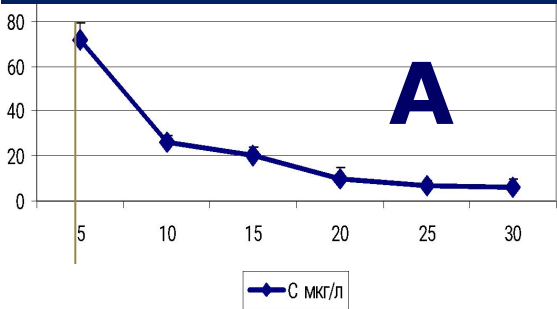
Рекомендованы: цераксон 6 г ч/з 20 + глиатилин 2г + церебролизин 40 мл (в определенном режиме и последовательности назначения)

Сопоставление фармакокинетики препаратов

Кинетика глиатилина. Выводы

1 г. «А», = в/в. «Б», = в/м

Глиатилин необходим для синтеза Ацетил-КоА (больного)

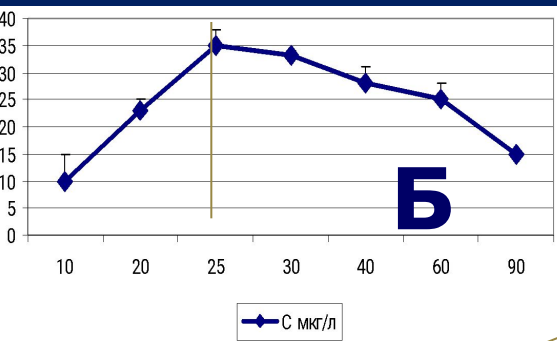


1. Перед в/в назначением Глиатилина целесообразна «подготовка» в виде:

✓ минимально достаточной, изотонической гемодилюции (Г5%) с применением В1, В6 и берлитиона ч/з 10 мин после ее начала.

2. В острейшем периоде любого процесса для создания постоянной концентрации оптимальным является режим

Ч/з 90 мин концентрация глиатилина в плазме крови снижается вдвое



3. При назначении per os «накопление» происходит в течение 25 мин.

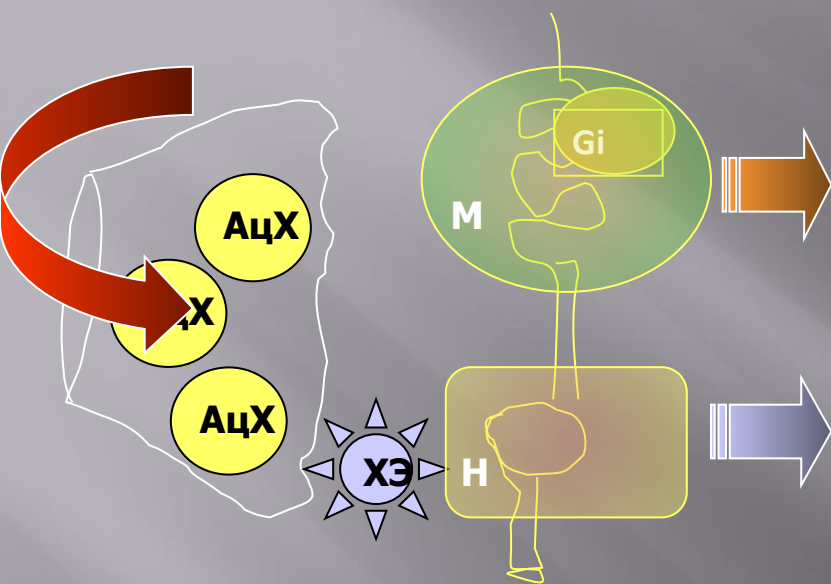
При назначении Per os повторную дозу Глиатилина целесообразно дать через 60 или 90 мин

При алкалозе глиатилин не диссоциирует и усиленно проникает через ГЭБ

холин: 8,9;
α-глицерофосфат:
1,6\6,3

4. Алкалоз, гипокалиемия повышают силу действия Г

Преимущества ГЛИАТИЛИНА



Н β -3 тубулин (взаимодействия между астроцитами и нейронами в т.ч. нехолинергическими)

Нейрорегулин-1 (редукция деполяризующих воздействий)

Факторы роста фибробластов (повышение активности преганглионарной)

Активация цитокинергической системы (G-CSF, GM-CSF),

Активация факторов роста нервной ткани (ERK/MAP и др)

Цит: Maggi et al., 2003 Heider 2010; Wang, 2011; Siders 2012

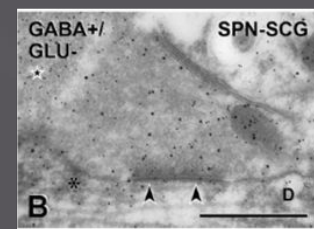
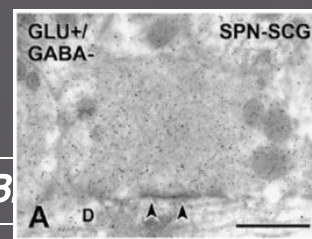
Коэргичные комбинации

Глиатилин + церебролизин

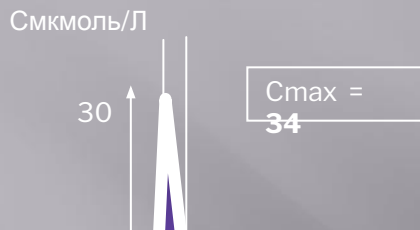
Глиатилин + мексидол

Глиатилин + цитофлавин

Цит: Серегин В.И., 2008; Афанасьев В.В, Румянцева С.А, Сиупин В. 2010;



Кинетика цераксона (1г в/в). Выводы



1. В течение 1 мин 90% Ц аккумулируется в мембранах, содержащих PTD-Chol (г.мозг, печень, легкие)

Оптимальное время комбинирования цераксона с холинергическими средствами: 20 – 30 мин после назначения цераксона назначаем глиатилин.

оптимальное время для комбинирования Ц с глиатилином, курасурфом, лицина эсцинатом, метонином и т.д.

АцХ (г. мозг)

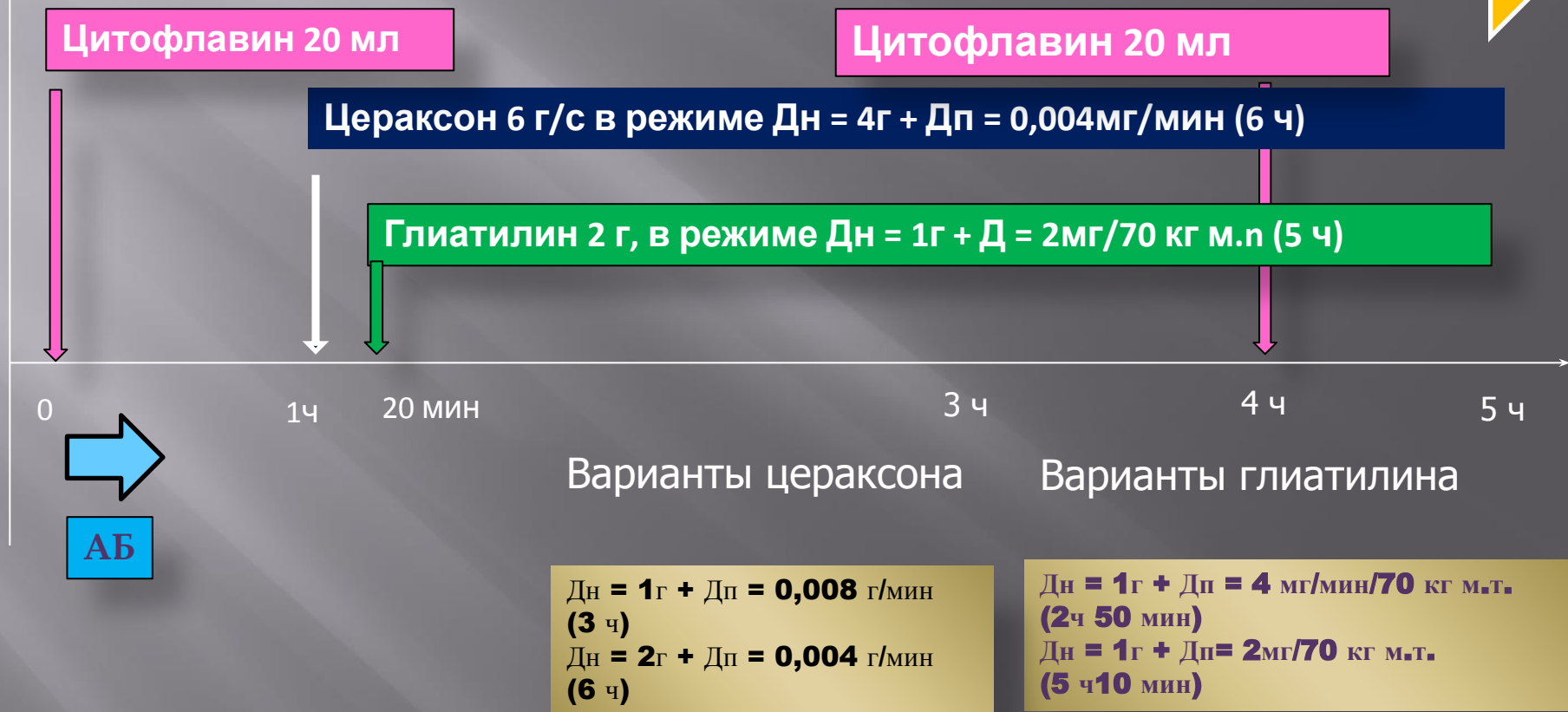
С_{тах}. (для расчет последовательности назначения)



Резюме: сопоставление фармакодинамики и фармакокинетики

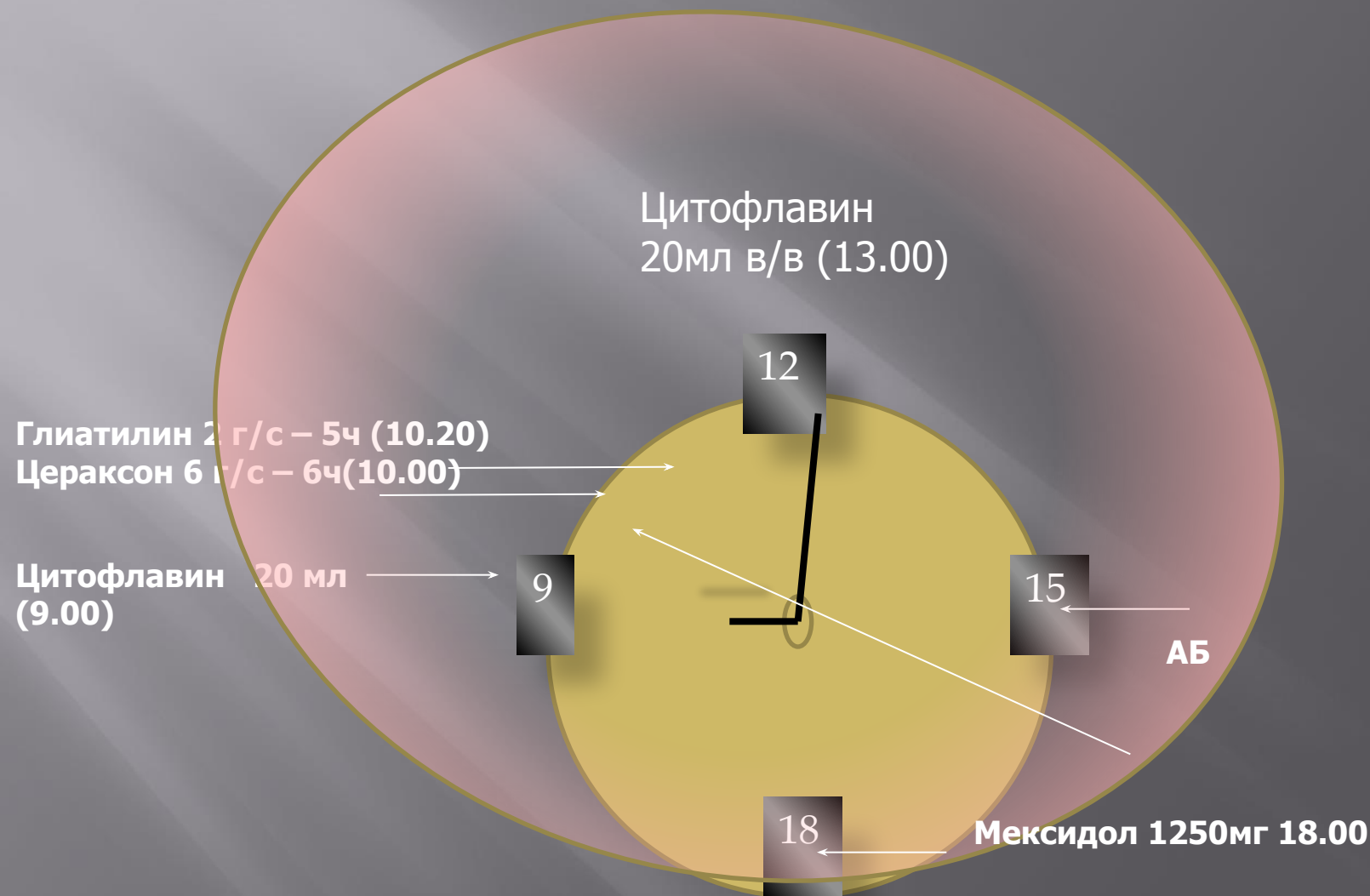
с целью разработки доз и режима введения комбинации

Инфузионная терапия



Ч/з 2 дня удален желудочный зонд, самостоятельное глотание. Ч/з неделю: сидит, ШКГ=10.

Оптимальные временные интервалы назначения препаратов



Постреанимационная
болезнь

Цитофлавин Энергокорректор

Цераксон (мембраностабилизатор, ФТХ);

Глиатилин (пресинаптическое холинергическое средство)

Мексидол (энергокорректор, синтез ГАМК и
сенсibilизация ГАМК-а рецепторов)

Сознание 8 баллов ШКТ
Энтеральное питание -
зонд
трахеостома
Нижнедолевая
пневмония
Трофические пораж.
кожи
Возбуждение диссомнии

ПРИМЕР Б-ной Д, 43 года. ХАИ, неосложненный ААС 2 ст . S (CIWA-A при поступлении 2 степень тяжести).

Лечение комбинацией постабстинентного периода анвифен + триглицериды + мидодрин + цитракокс (вспомогательные)

При ААС холинолитики назначать опасно
Переводите этих больных на холиномиметики
На глиатилине у больных с ААС прекращается
«внутренняя дрожь» И СНИЖАЕТСЯ ЧИСЛО
ЖИЗНЕОПАСНЫХ АРИТМИЙ В 1,9 РАЗА

Астения (24/ШАС) глиатилин (400 мг x 2р)

Окончание
ААС

1 неделя

2 неделя

3 -5
недели

ЕТОН

ХАИ

Астения
ТНС

Триттико (антидепрессант);

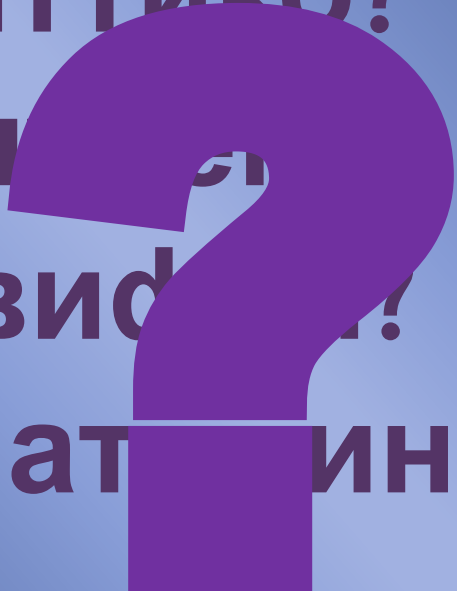
Налтрексон (блокатор мю-рецепторов);

Анвифен (анксиолитик).

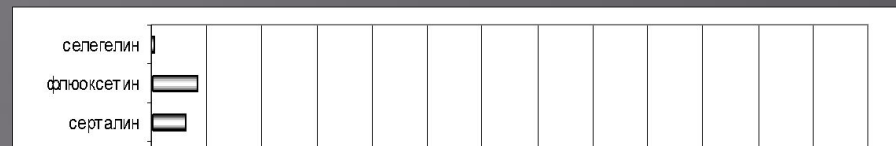
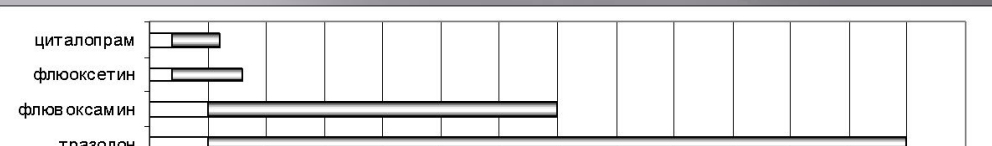
Карбамазепин (п/эпилептическое средство).

Глиатилин (пресинаптическое
ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ средство)

Триттико?
Налтрексон
Анвифен?
Глиатилин?



Безопасность антидепрессантов



Триттико и анвифен формируют благоприятный серотониновый баланс (5НТ-1А/5НТ-2А) и общий баланс между ДА и 5-НТ системами В ЦЕЛИ при ЛЮБОЙ алкогольной патологии

и еще:

Антагонист 5-НТ-2А



↓ Тревожности, ↓ ↓ агрессии

Частичный агонист 5-НТ-1В



↑ сна; ↑ мотивации

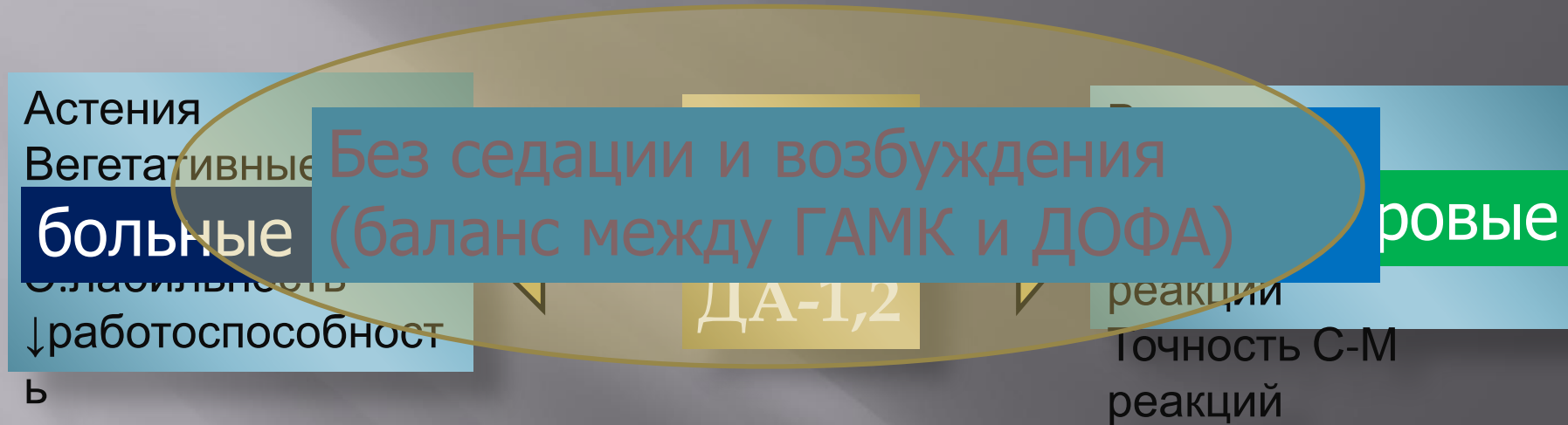
↓ обратного захвата 5-НТ



↓ депрессии

Почему анвифен, а не БЗ?

(особенности действия, отличия от гомологов)



БЗ

→ ГАМК, ХРС

→ Зависимость,
сонливость, КД

мексидо

→ ГАМК-А

→ Слабый анксиолитик

л

цетамы

→ недиффГА

→ «фиксатор» пат.

МК

состояния

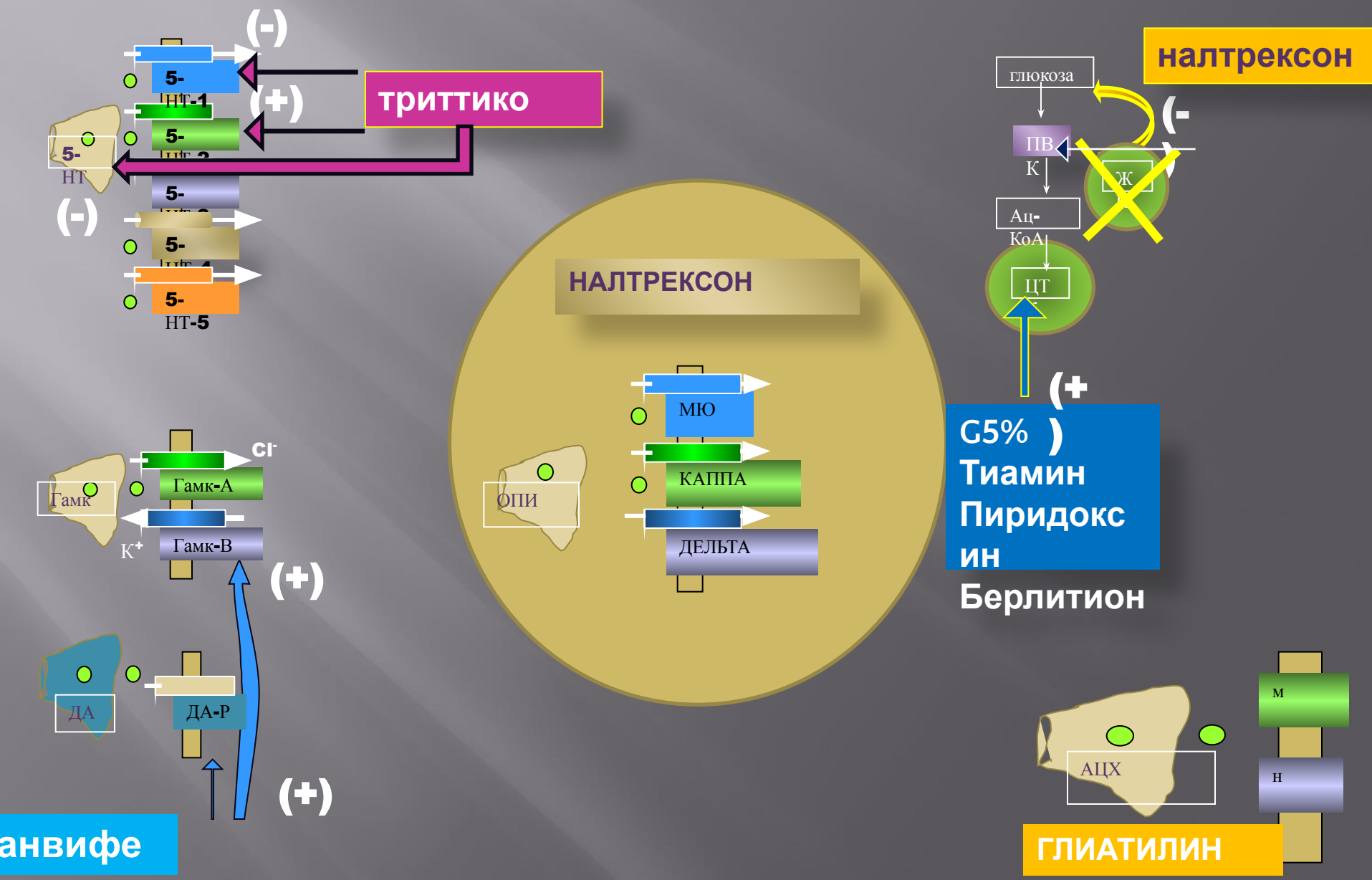
н/лепти

→ ДА, Г, Хол,

→ Все ясно!

АР

РЕЗЮМЕ: Анвифен, тритико, налтрексон И ГЛИАТИЛИН – сбалансированная комбинация для восстановления больного в постабстинентном периоде.



Переход на

**Избегать назначения
индукторов Р-450 в
постабстинентном
периоде (карбамазепин,
дифенин, БЗ, рифампицин
и т.д.)**

5

неделя

1

день

2

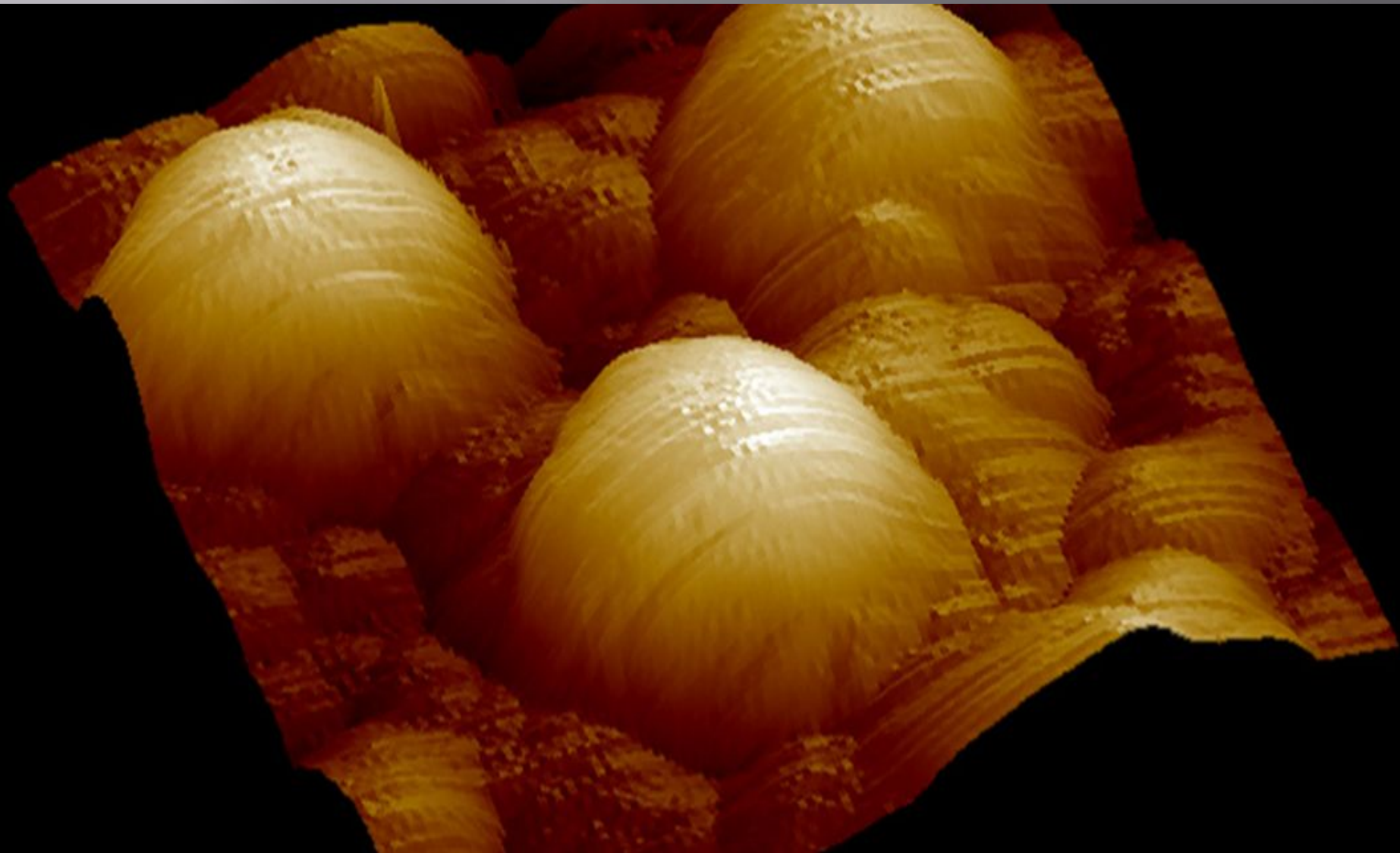
день

3

день

4

день



Ready for exocytosis with peptides: Ach
Neurotransmitter-containing vesicles docked at the
plasma membrane, imaged by atomic force microscopy
Cambridge, 2014

спасибо за внимание!

SOBAKA_LIZA@MAIL.RU