

# Коморбидные состояния в практике невролога

В. В. Афанасьев, Е.Л. Пугачева

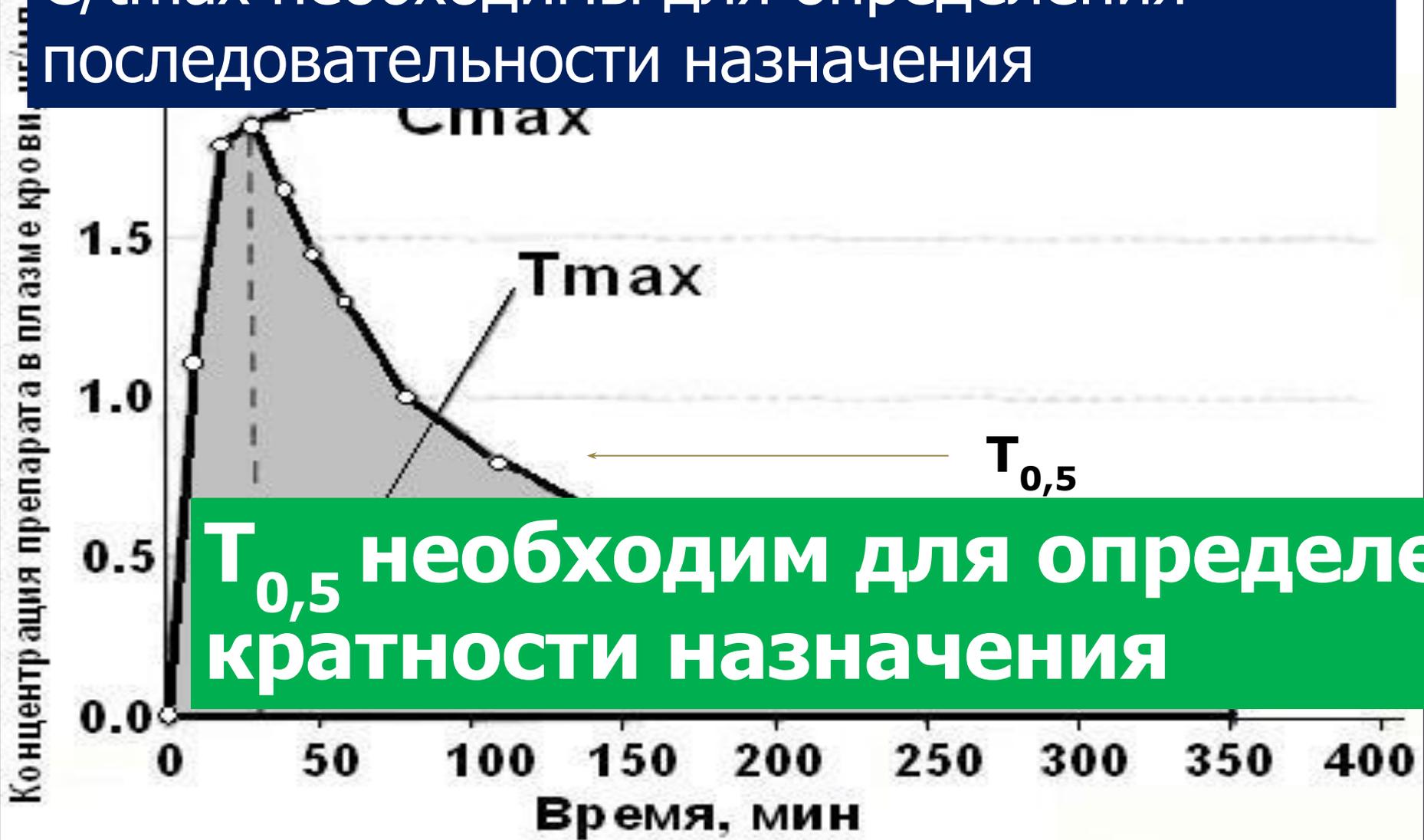


Н Новгород 2016

# Несколько общих правил фармакокинетики

# 1). Смах, Tmax, и T<sub>0,5</sub>

C/tmax необходимы для определения последовательности назначения



T<sub>0,5</sub> необходим для определе  
кратности назначения

# Другие показатели НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РАБОТЫ

при невозможности хроматографического определения  
концентраций препаратов

- рК
- $t_{max}$  ( $C_{max}$ )
- $T_{0,5}$
- % связи с белками плазмы крови
- $Ae_{24}$

**в справочниках!**

Рекомендация ВОЗ для стран  
в которых хроматографический  
контроль не проводится

# 1). рН, рК могут изменять силу действия препаратов

## Ацидозы

Сильный эффект

*рН среды изменит вид лекарства,  
С ним осторожней опасен он как джихад  
Его душа всегда по коварства,  
Он превращает но-шпу в атропин!*

Слабый эффект

**СИЛЬНОЕ!!**

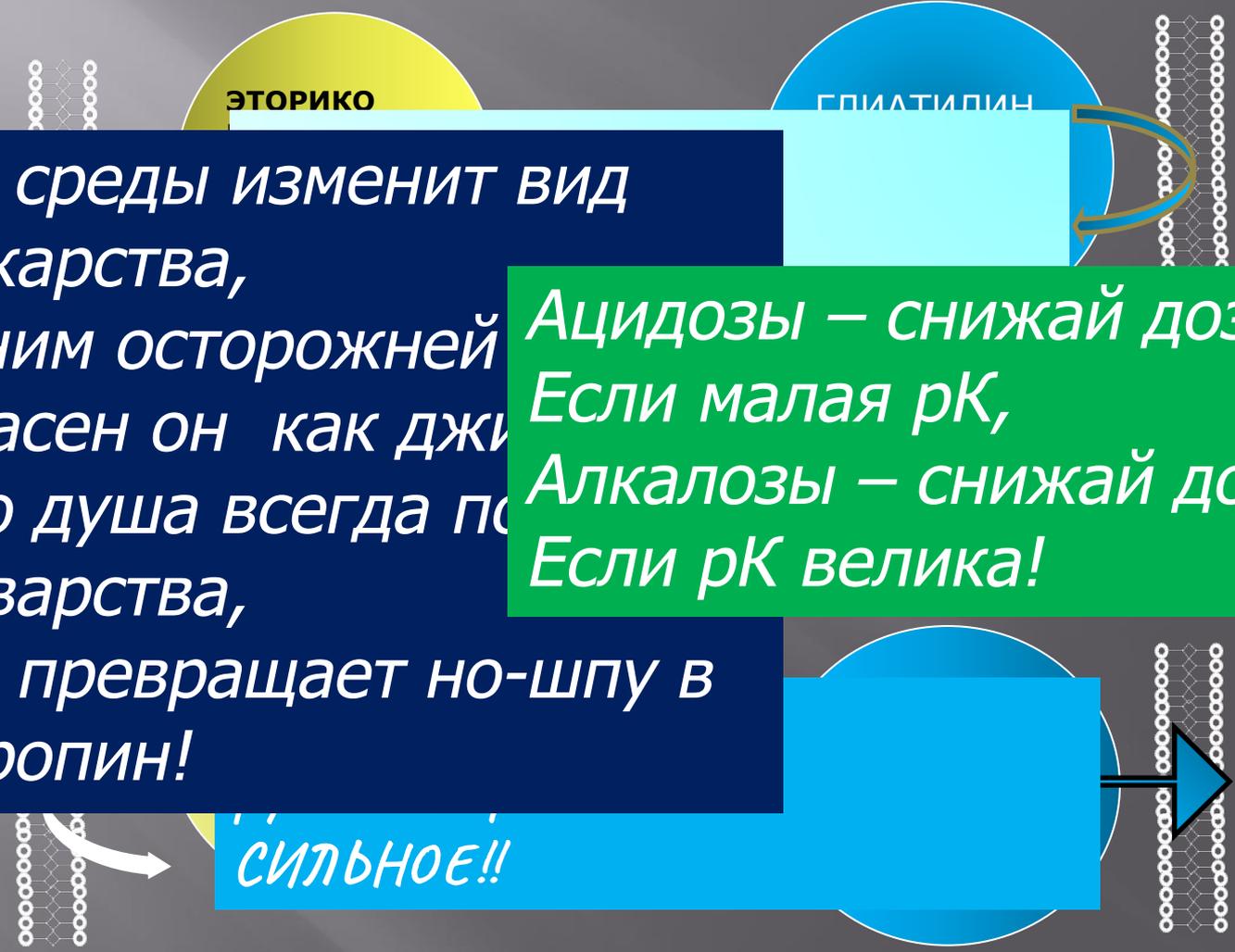
ЭТОРИКО

ГПИЛТИПИН

Слабый эффект

*Ацидозы – снижай дозу  
Если малая рК,  
Алкалозы – снижай дозу,  
Если рК велика!*

Сильный эффект



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

| Препарат  | % связи с белками | % свободной фракции |
|-----------|-------------------|---------------------|
| Варфарин  | <b>99,5</b>       | <b>0,5</b>          |
| Фенозепам | <b>99</b>         | <b>1</b>            |

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

|            |              |               |
|------------|--------------|---------------|
| Лидокаин   | <b>51</b>    | <b>49</b>     |
| Дигоксин   | <b>25</b>    | <b>75</b>     |
| Метопролол | <b>11</b>    | <b>89</b>     |
| Атенолол   | <b>&lt;5</b> | <b>&lt;95</b> |
| Гентамицин | <b>3</b>     | <b>97</b>     |
| Соталол    | <b>0</b>     | <b>100</b>    |

# Доза, режим и последовательность назначения

## Фиксированная доза:

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

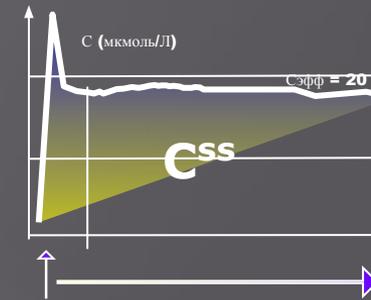
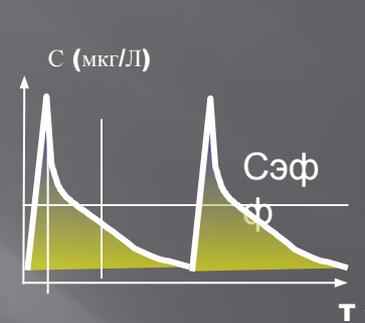
Зависит от рК и КОС



## Режим назначения:

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

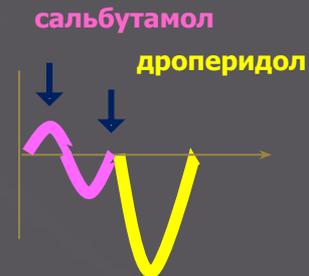
Обеспечивает постоянство концентрации препарата в плазме крови



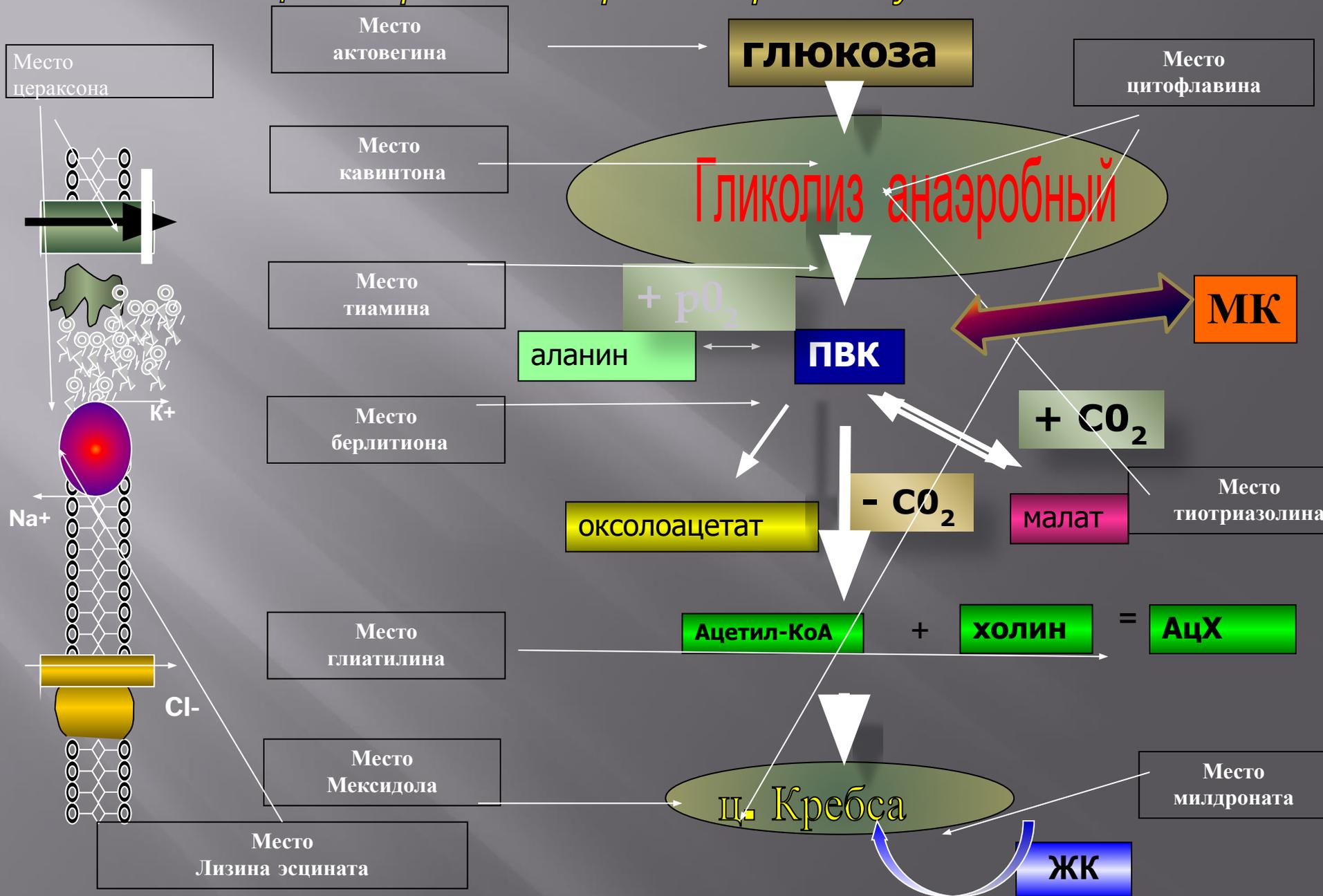
## Последовательность назначения:

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

Обеспечивает реализацию действия ингредиентов комбинации препаратов



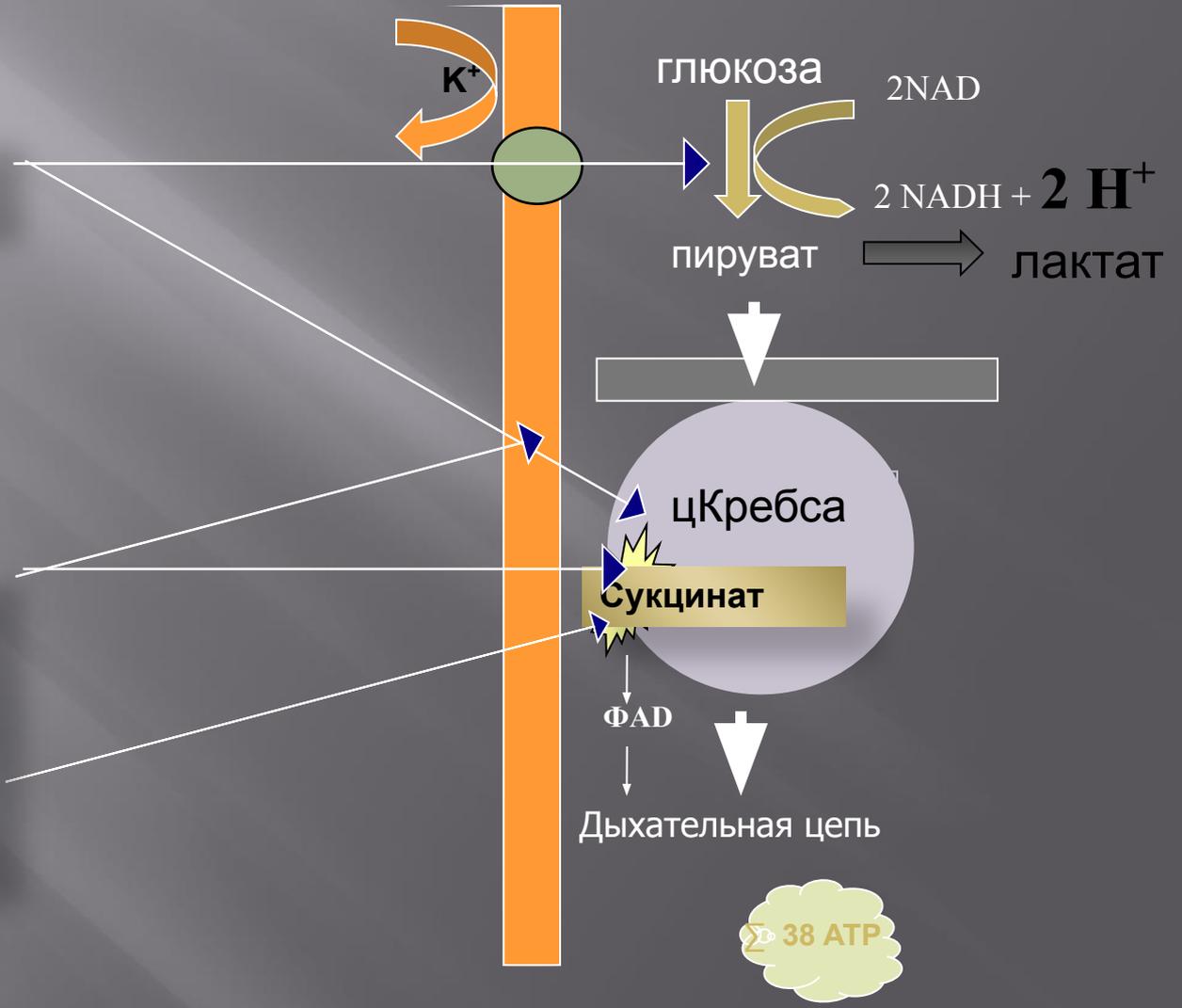
# Место цитопротекторов в промежуточном обмене



# 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

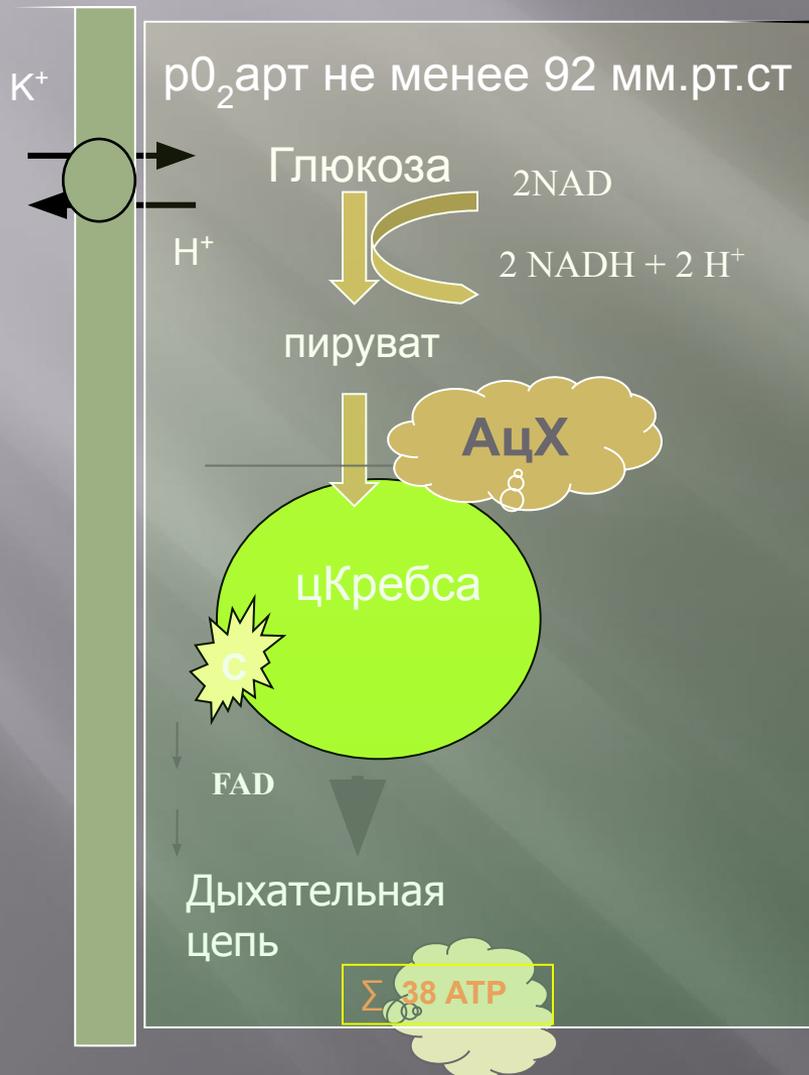
10

10

Время/мин

# Норма

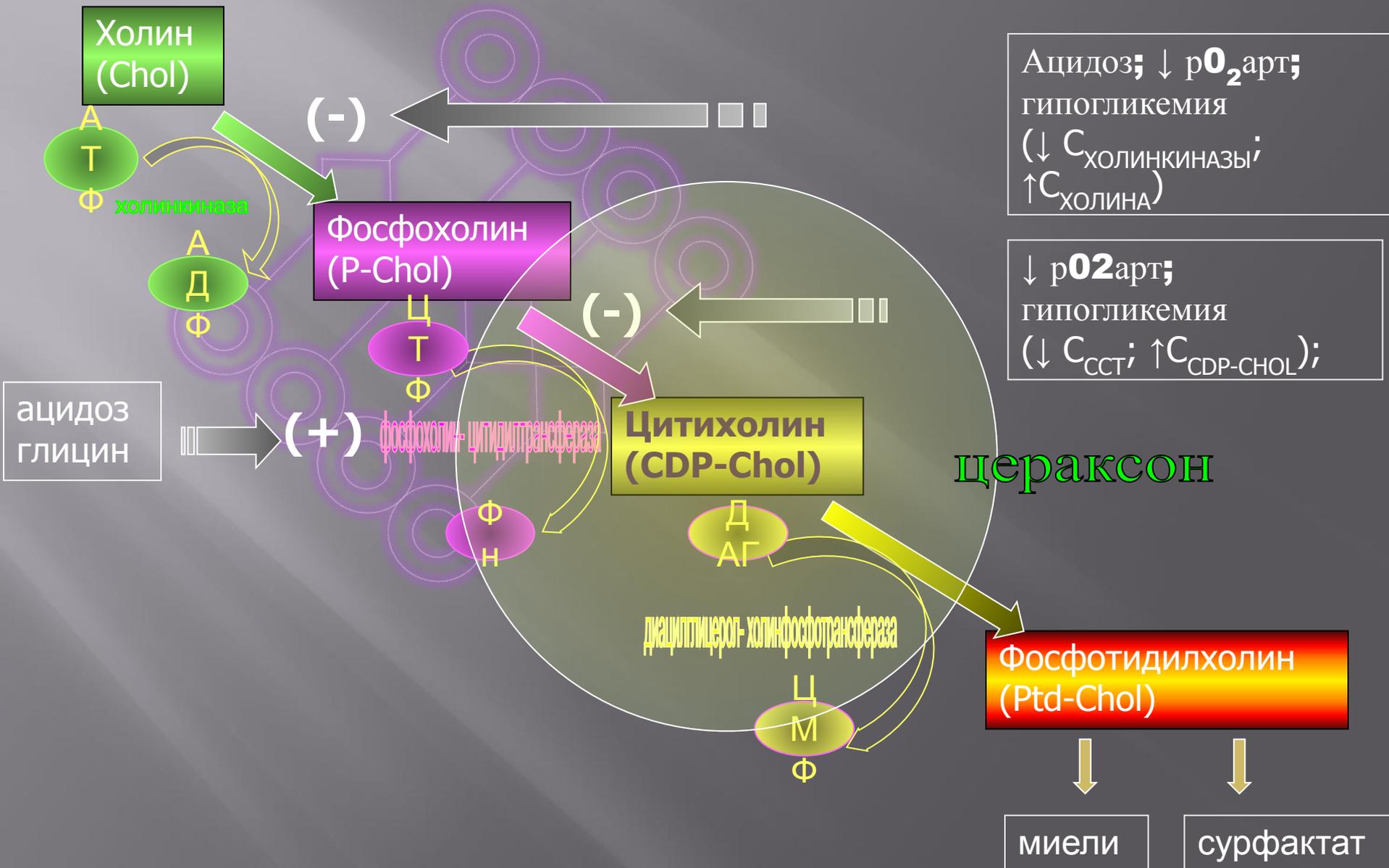
# ГИПОКСИЯ





# Взаимосвязь холинового и фосфолипидного обменов

АТИТИЛИН



Роль  
углеводного  
обмена



Ац-КоА

+

CHOLINE

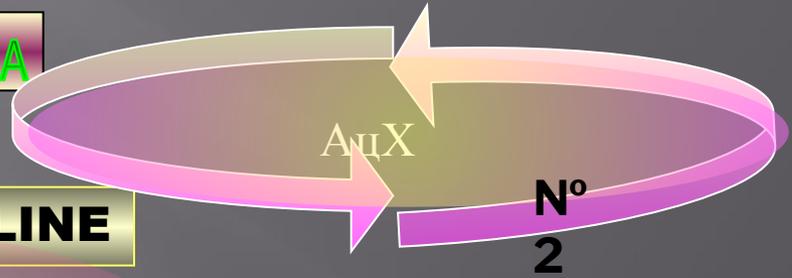
PH-Chol

CDP-Chol

PTd-Chol

Сурфакта

Холинергическая  
нейротрансми  
я



ЦИТИХО.

№ 3

фосфотидилсер  
ин

фосфотидилэтанола

МИН

еда

№ 4

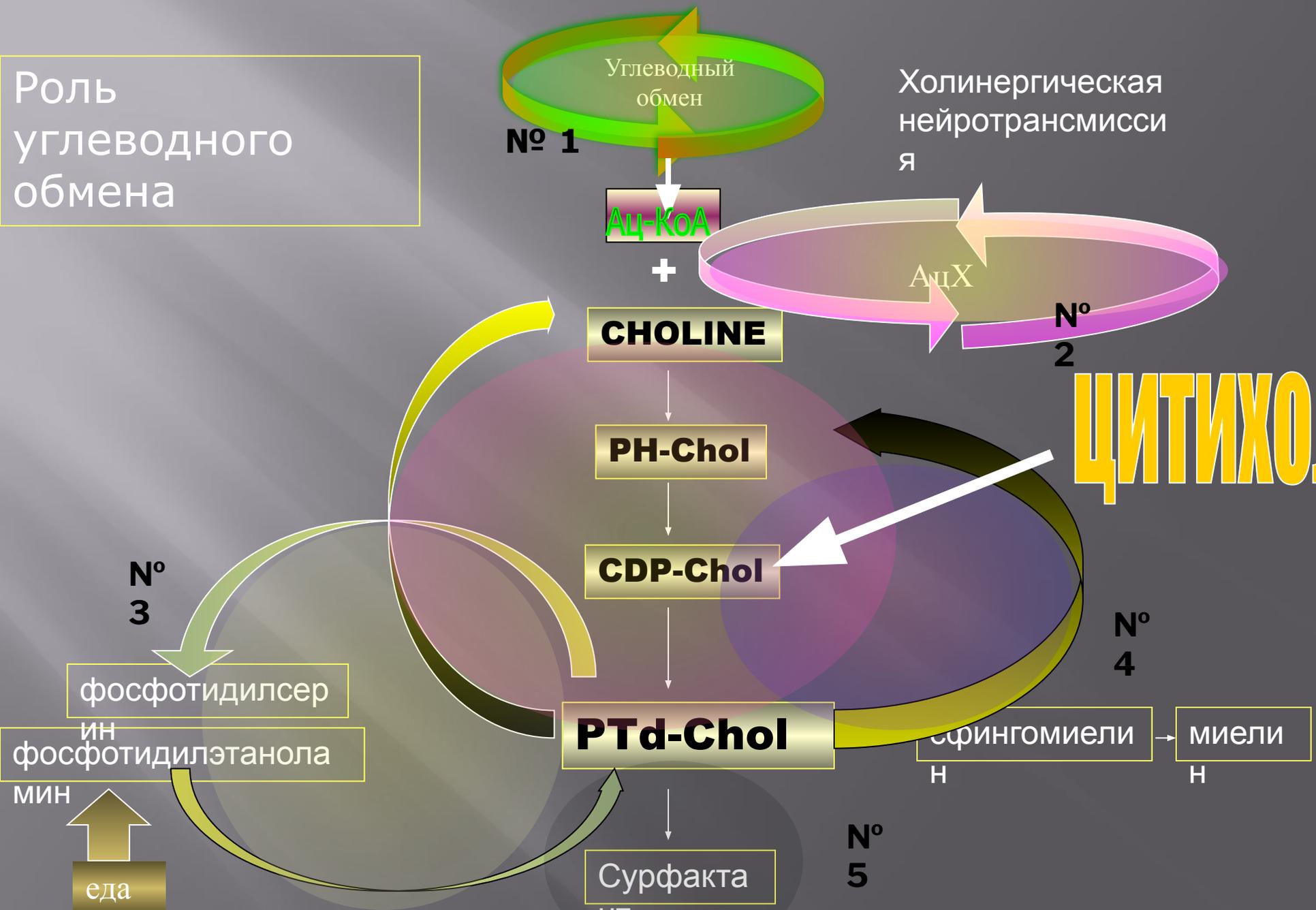
сфингомиели

Н

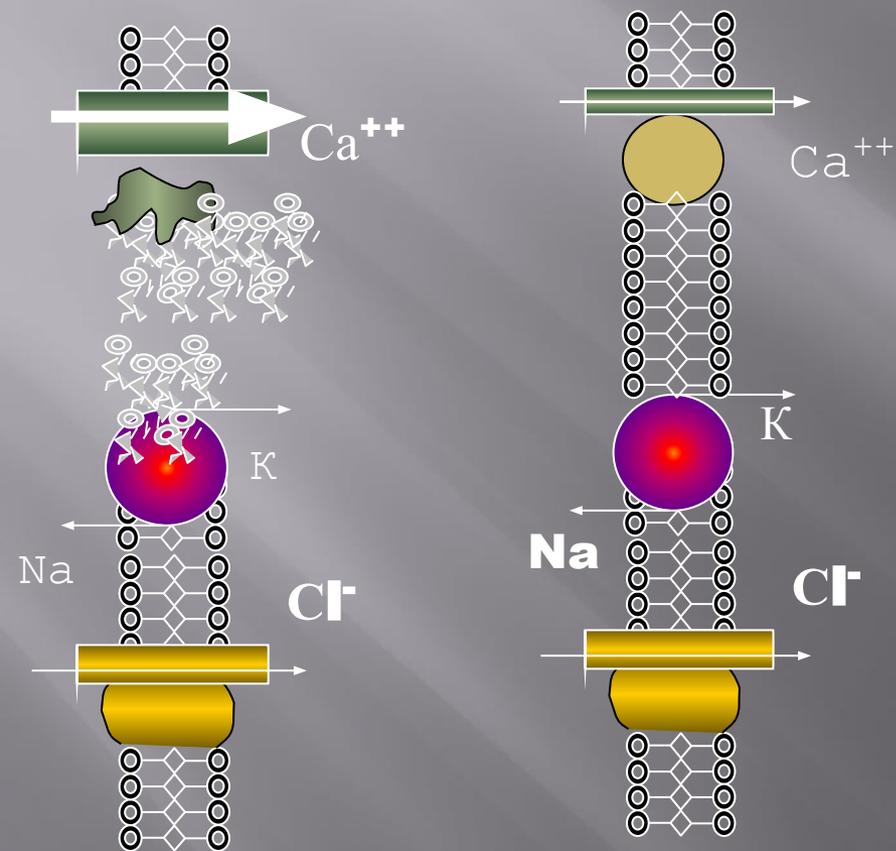
миели

Н

№ 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)

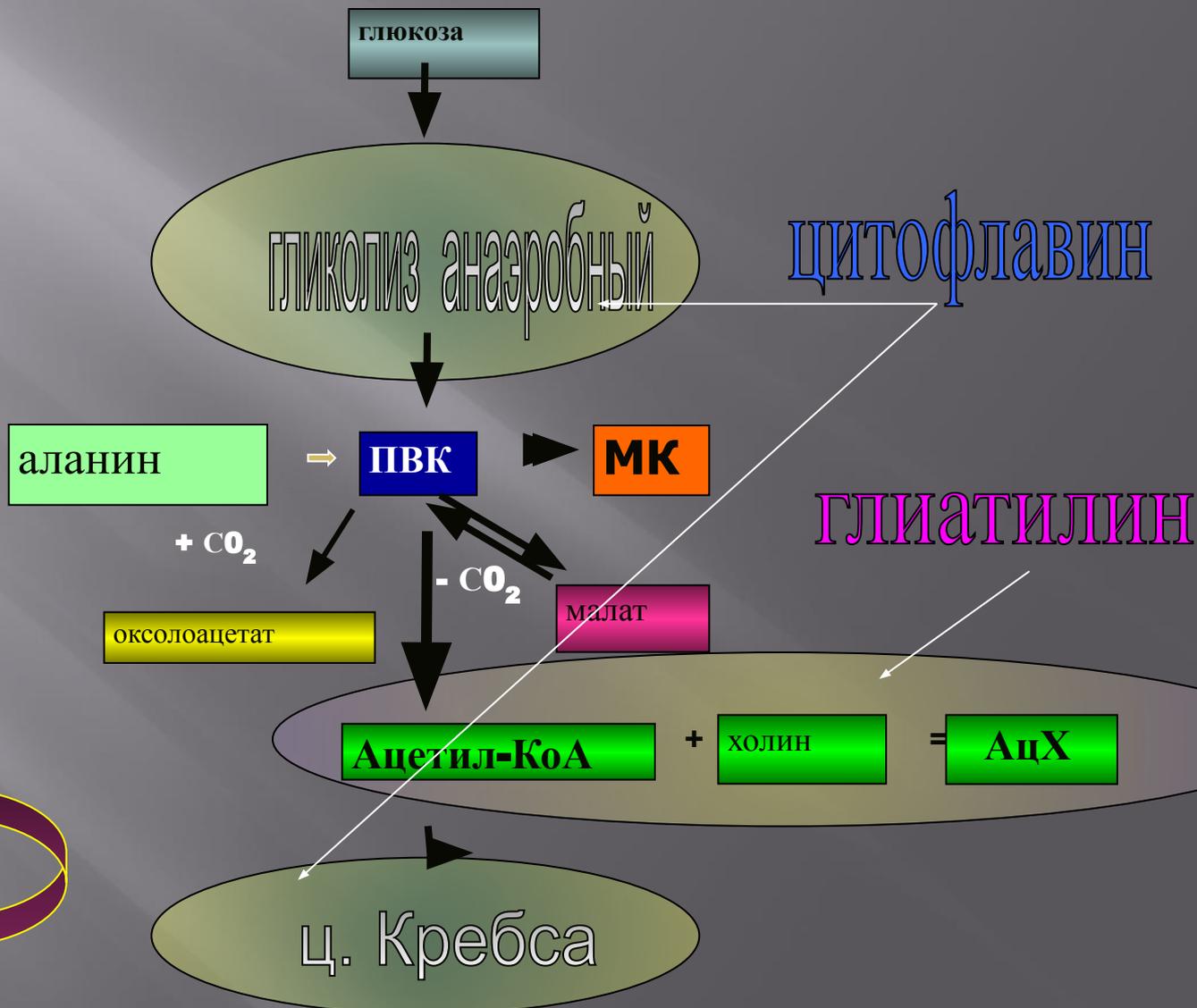
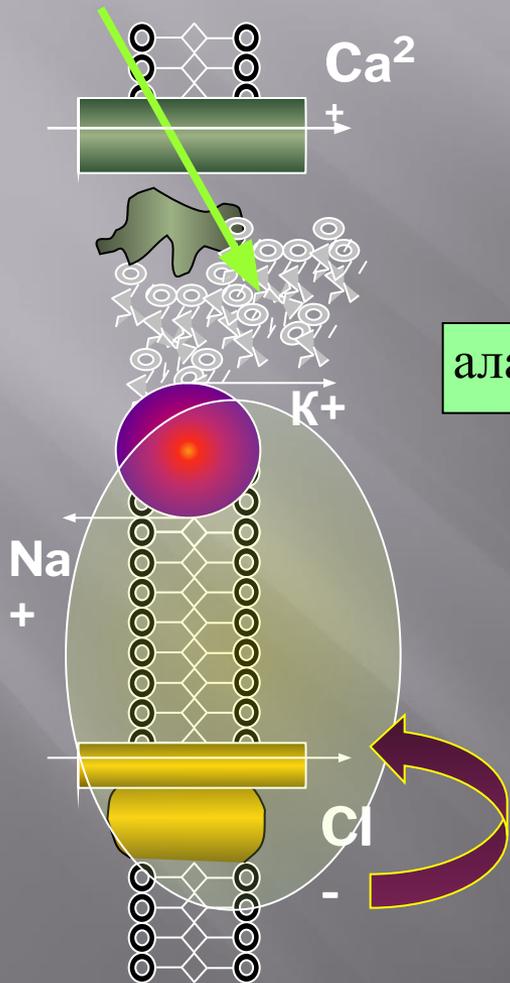
цераксон + мексидол (Перова Н.В. личное сообщение, 2008)

был

стал

# Где его место?

цераксон



нейротрансми  
я

я



ЦИТИХОЛИН

≠

нейротрансми  
я



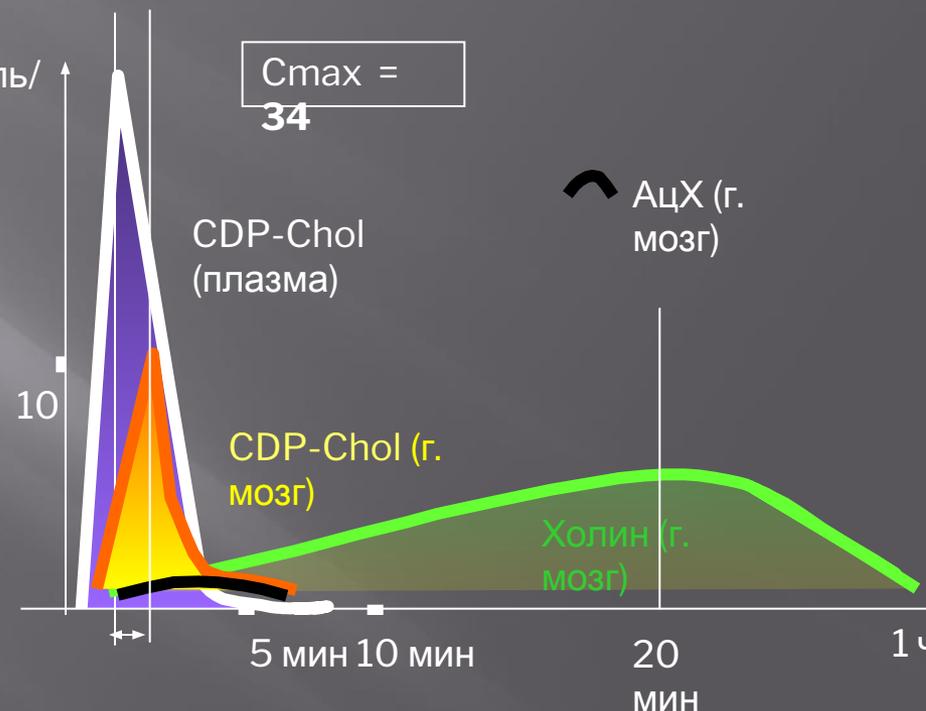
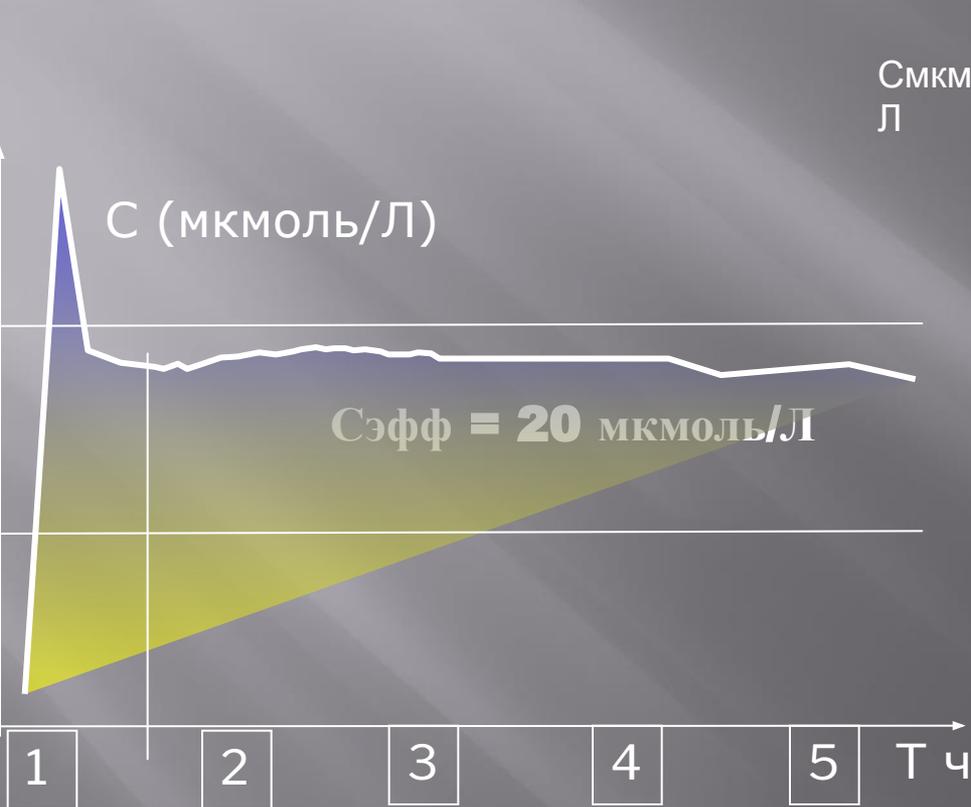
ГЛИАТИЛИН



мембраны

мембраны

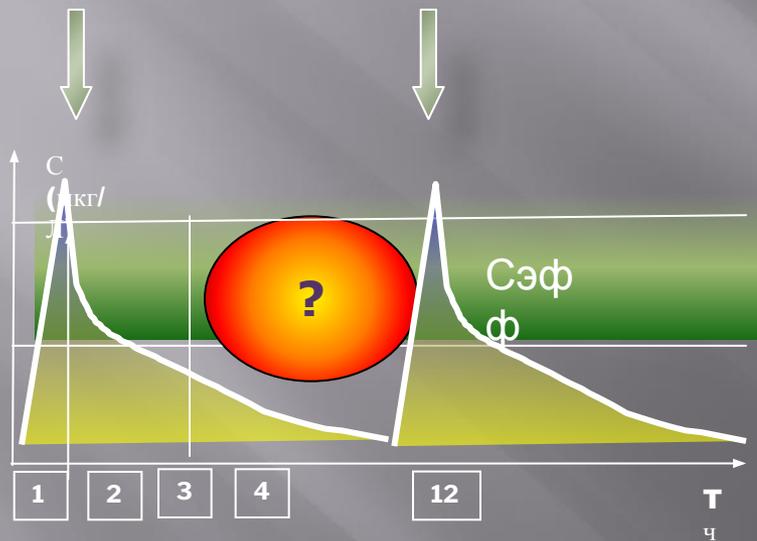
# Оптимальное введение цераксона через инфузомат



1 г в вену  
 Сmax CDP-Chol (пл) = 1 мин  
 Сmax CDP-Chol (г. мозг) = 1 мин  
 T<sub>0,5</sub> CDP-Chol (г.мозг) = 2 мин  
 Сmax Chol (г.мозг) = 20 мин  
 T<sub>0,5</sub> Chol (г.мозг) = ? мин

Дн = 1г + Дп = 0,008 г/мин

## Обычный режим назначения



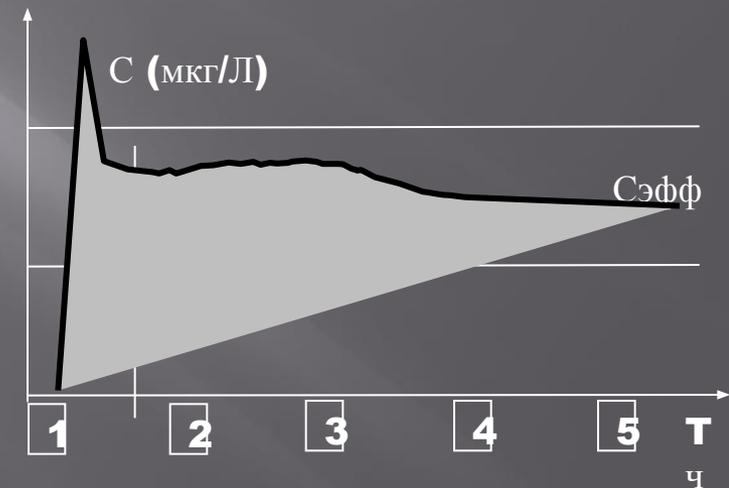
$$ED_{50} = 1г$$

$$ED_{50} = 1г$$

(цит по Gatti, et al.,  
1992)

## Назначение в режиме Дн+Дп

Дн + Дп)



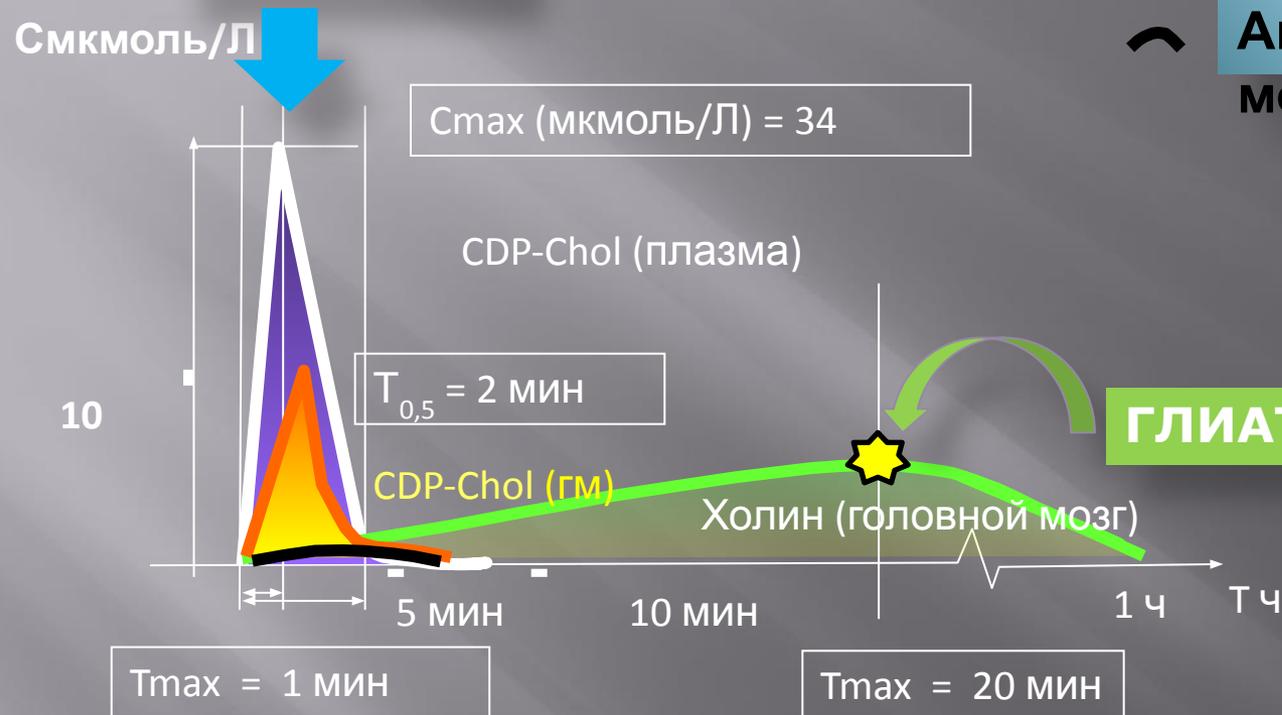
**Дн = 1г + Дп = 4 мг/мин/70 кг м.т.  
(2ч 50 мин)**

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

# Что дает знание кинетики?

**ЦЕРАКСОН**

Смкмоль/л



АцХ (Головной  
МОЗГ)

**ГЛИАТИЛИН**

Рациональные  
сочетания  
препаратов

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

# Соответствие фармакодинамики препаратов

## цераксон

было

стало



цераксо



Назначение цераксона перед глиатилином препятствует аутоканнибализму фосфотидилхолина и сохраняет структуру мембран

- Каркас мембран;
- Чувствительность рецепторов мембран
- ↓ДА
- Массоперенос других веществ

## глиатилин

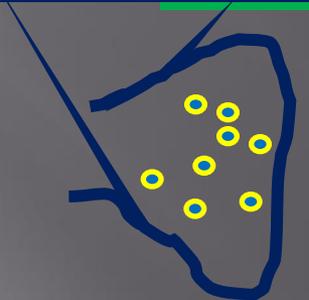
было

(Adibhatla, 2003)

глиатил



Донатор ацетилхолина

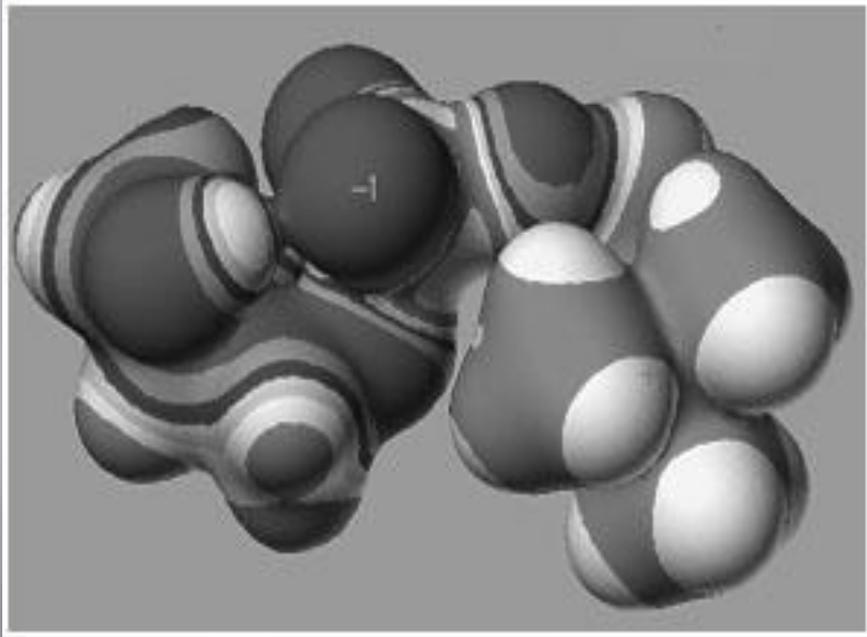


- ↑ ХРС
- ↓эксайтотоксичности
- ↑активация восходящих проекций (на кору ГМ)

# Глиатилин и церетон – есть разница

глиателин

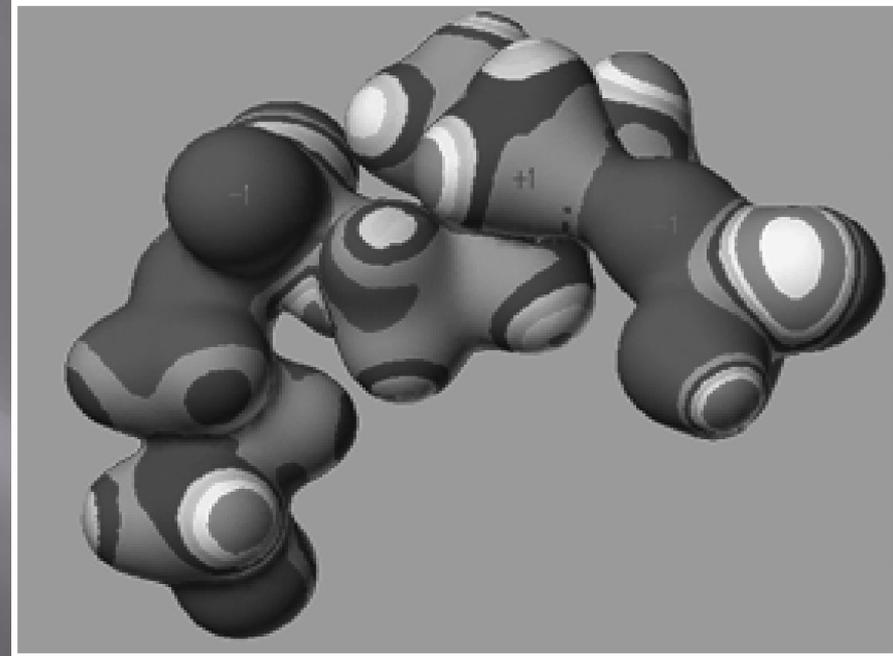
H



**фосфат**

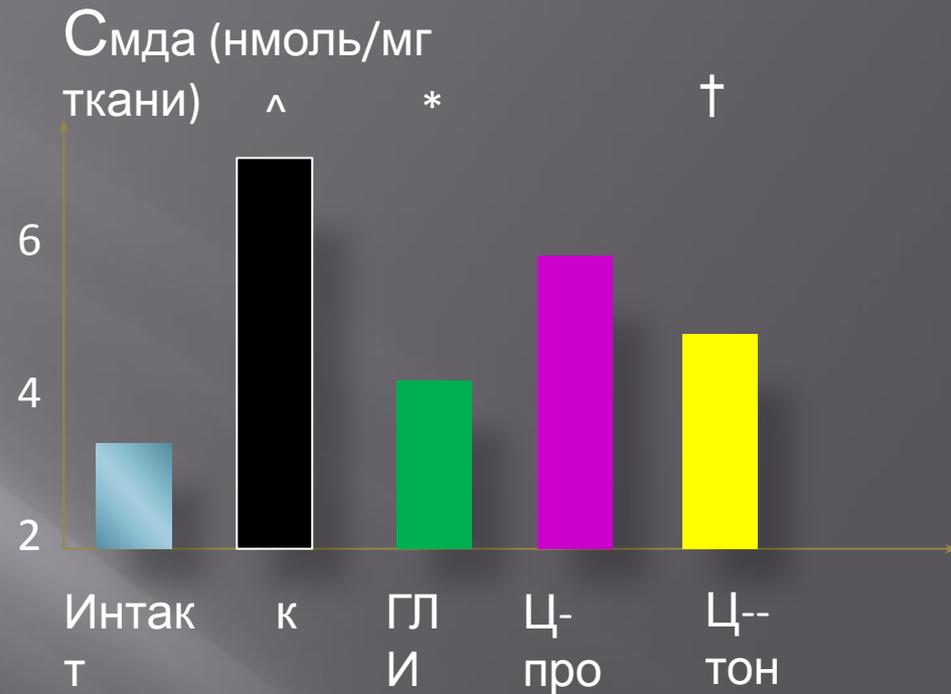
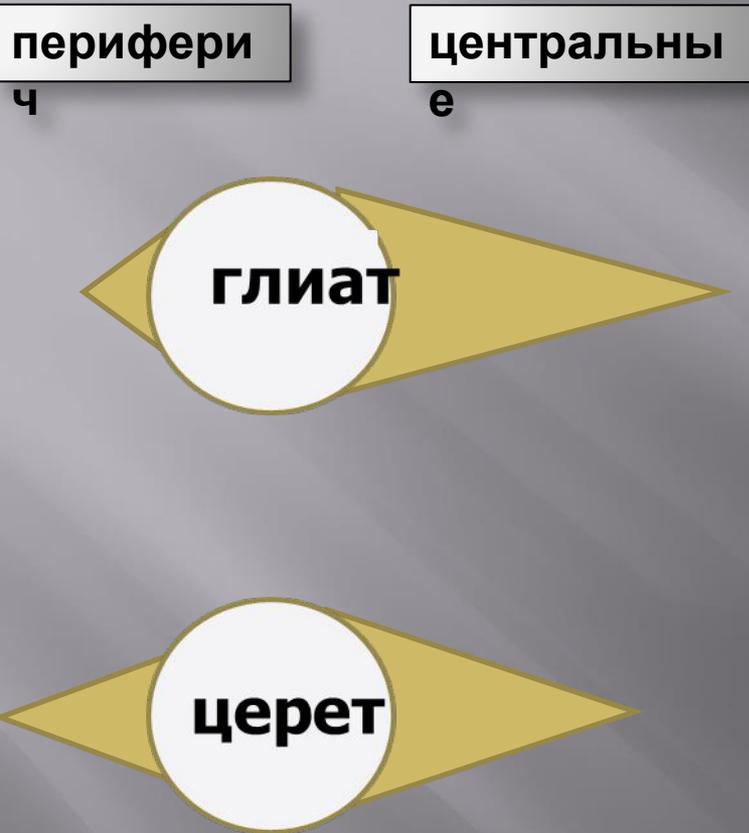
церето

H



**гидр  
ат**

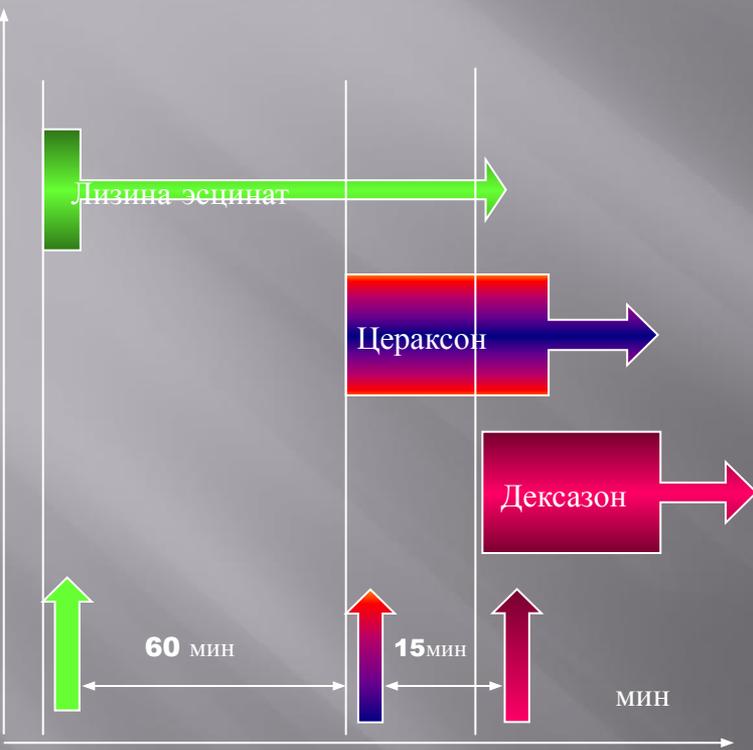
# Преимущества глиатилина при центральных нарушениях



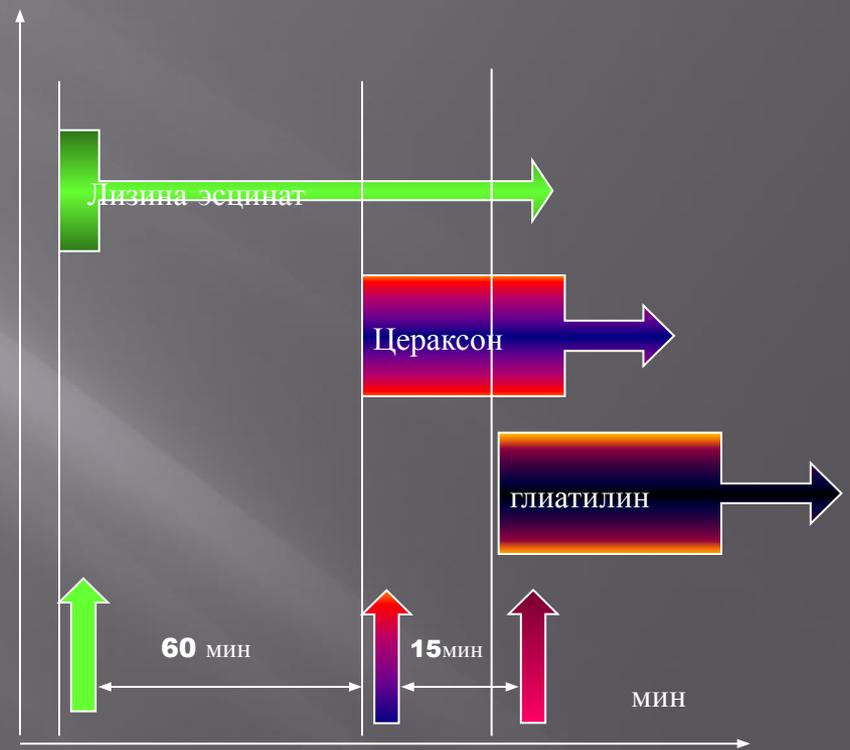
Концентрация МДА. Острый инульт ОНМК, крысы.  $M \pm m$  [f1 – f2].  
^ -  $p \leq 0.001$  по отношению к интактным;  
• -  $p \leq 0.001$  по отношению к контролю;  
† -  $p < 0,05$  по отношению к церепро и церетону.

# Интегральная этапность назначения препаратов

1 вариант



УТР  
О



ВЕЧЕ  
Р

Примечание: цераксон целесообразно вводить инфузوماتом

**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

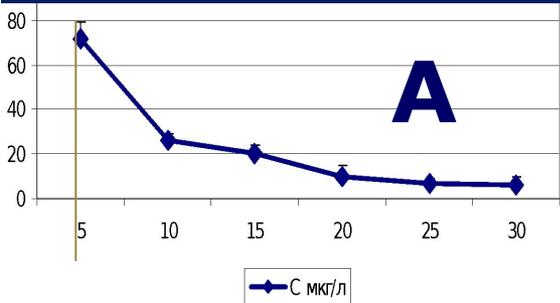
Рекомендованы: цераксон 6 г ч/з 20 + глиатилин 2г + церебролизин 40 мл (в определенном режиме и последовательности назначения)

# Сопоставление фармакокинетики препаратов

# Кинетика глиатилина. Выводы

1 г. «А», = в/в. «Б», = в/м

Глиатилин необходим для синтеза Ацетил-КоА (больного)

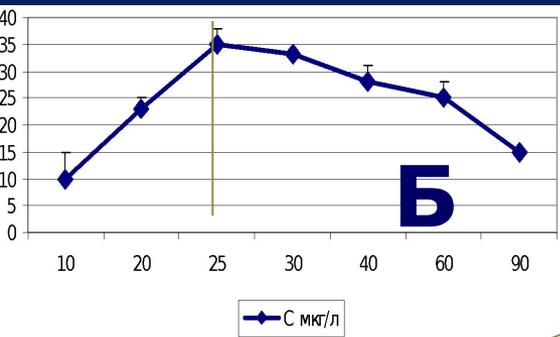


1. Перед в/в назначением Глиатилина целесообразна «подготовка» в виде:

✓ 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.

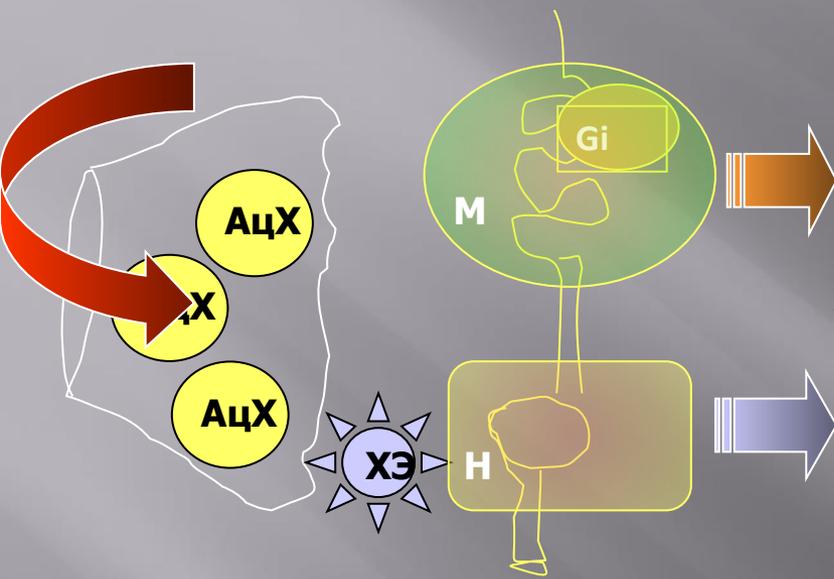
При назначении Per os повторную дозу Глиатилина целесообразно дать через 60 или 90 мин

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 $\beta$ -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*

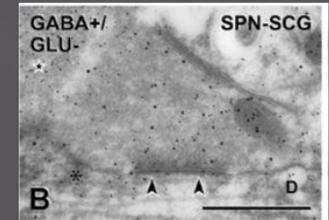
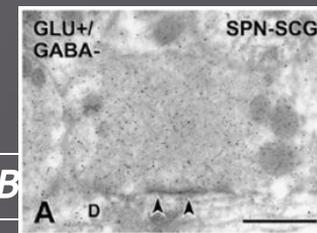
Коэргичные комбинации

Глиатилин + церебролизин

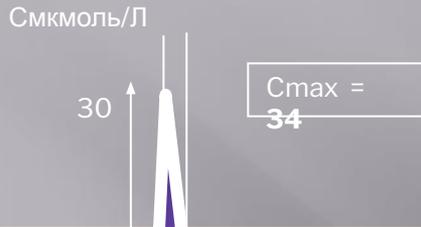
Глиатилин + мексидол

Глиатилин + цитофлавин

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



# Кинетика цераксона (1г в/в). Выводы



1. В течение 1 мин 90% Ц аккумулируется в мембранах, содержащих РТD-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)

# Смах. (для расчет последовательности назначения)

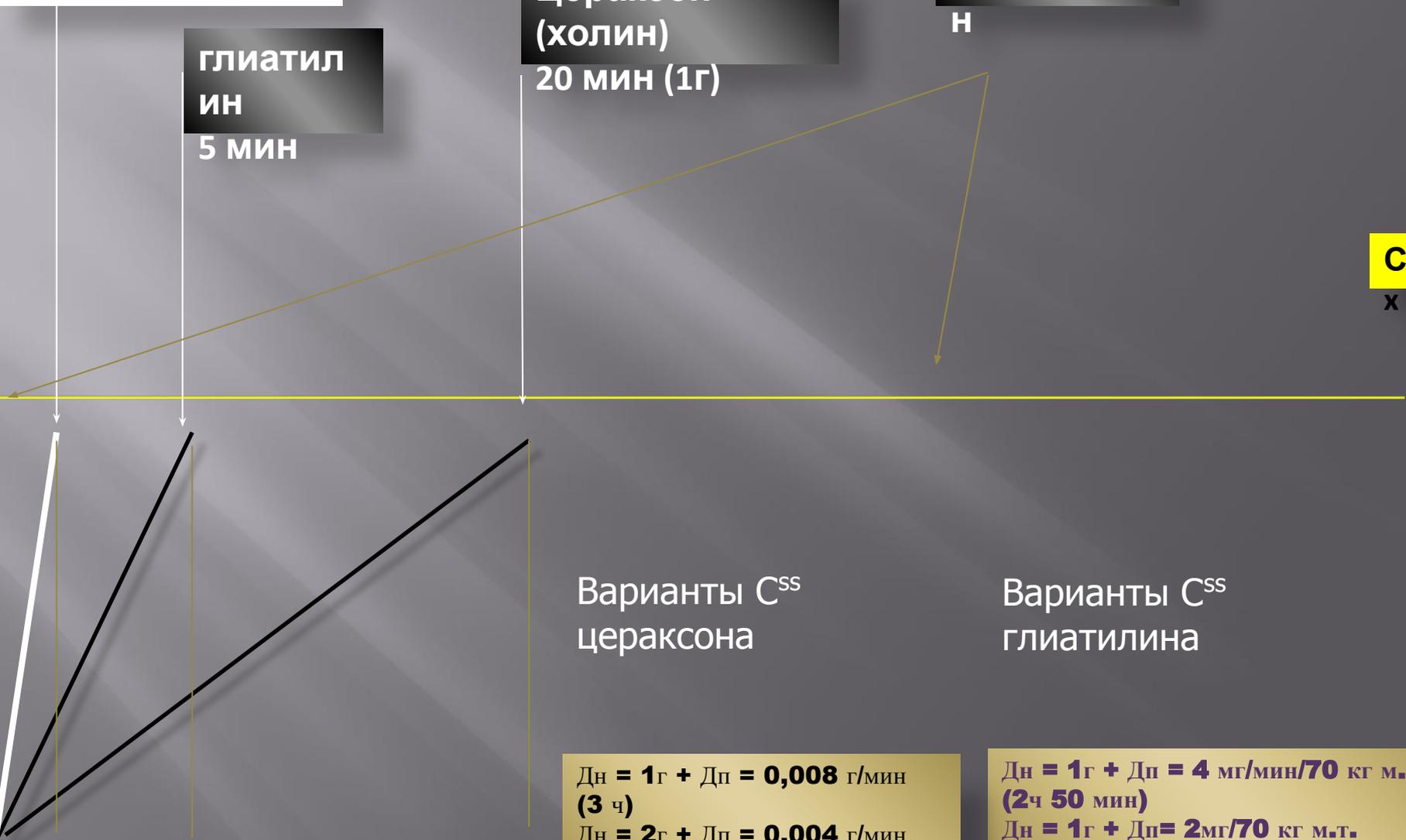
Цераксон (ФТХ)  
1 мин

глиатил  
ин  
5 мин

Цераксон  
(холин)  
20 мин (1г)

Цитофлави  
н

Сма  
х



Варианты  $C^{SS}$   
цераксона

Варианты  $C^{SS}$   
глиатилина

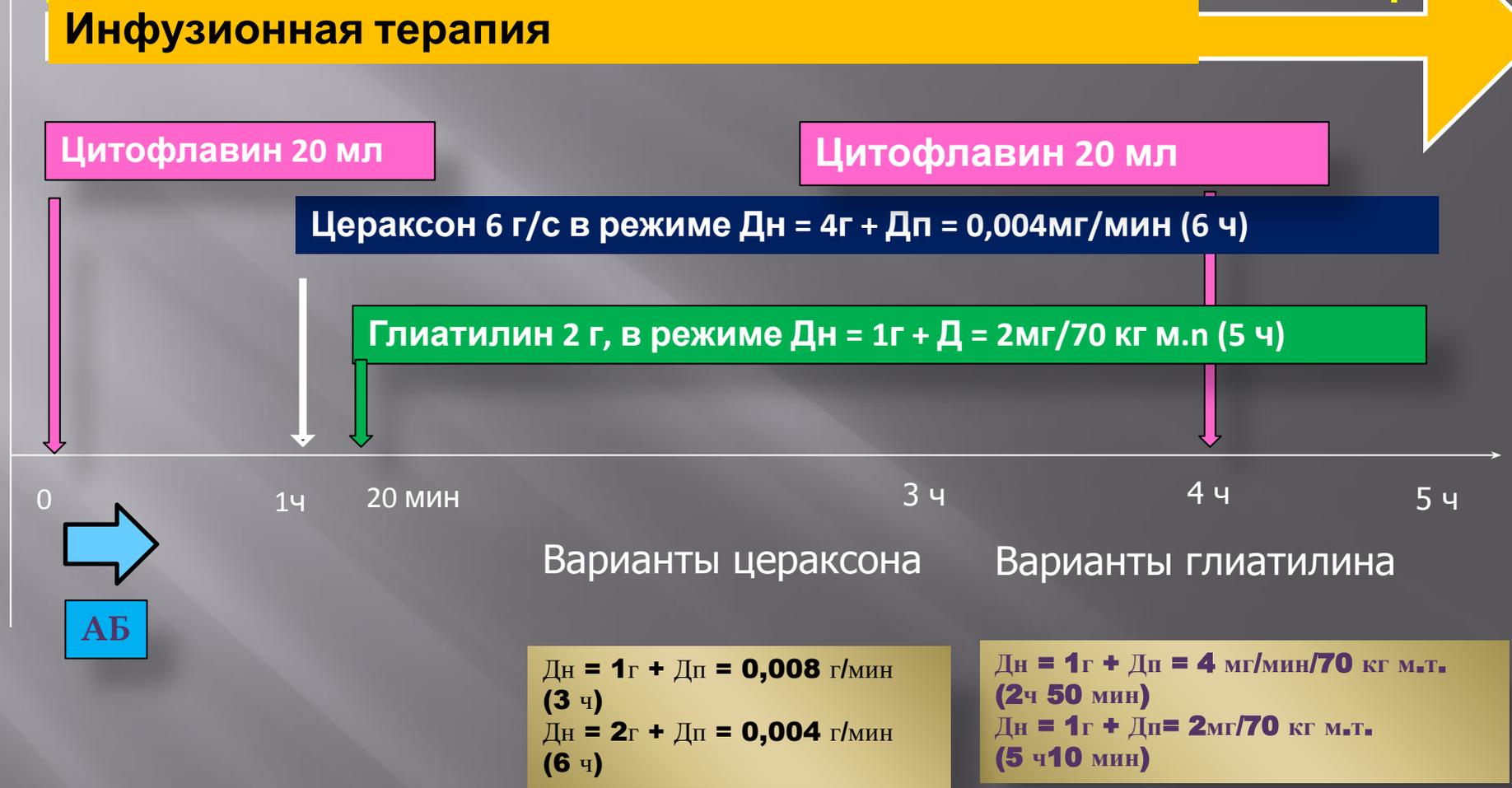
$D_n = 1г + D_p = 0,008$  г/мин  
(3 ч)  
 $D_n = 2г + D_p = 0,004$  г/мин  
(6 ч)

$D_n = 1г + D_p = 4$  мг/мин/70 кг м.т.  
(2ч 50 мин)  
 $D_n = 1г + D_p = 2$  мг/70 кг м.т.  
(5 ч 10 мин)

1 мин      15 мин      20 мин

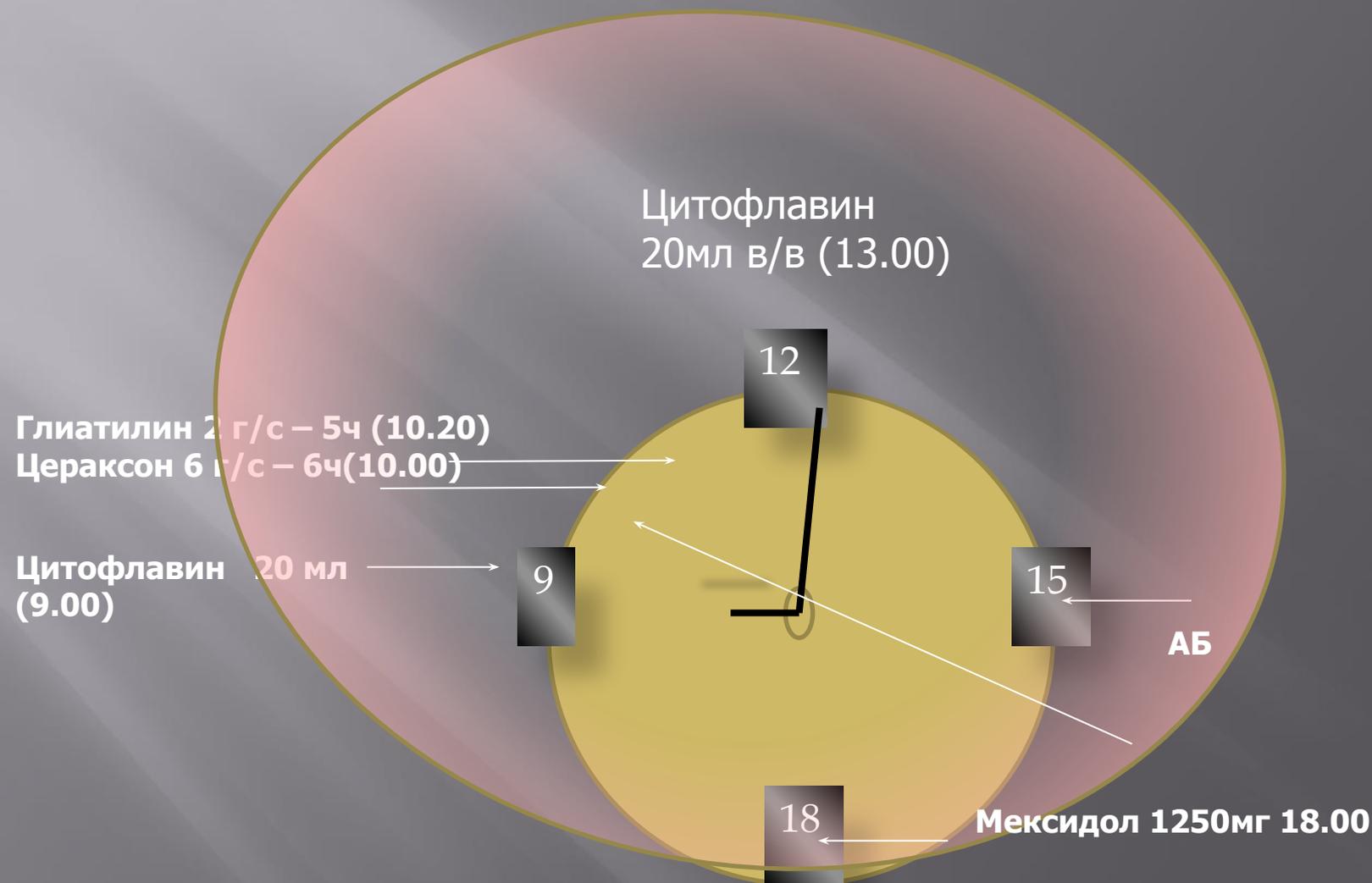
# Резюме: сопоставление фармакодинамики и фармакокинетики

с целью разработки доз и режима введения комбинации



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 + триптико + бупропион + милпромет + цитракокс (последствия)

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

Астения (24/ШАС)

гатилин  
(400 мг x 2р)

Окончание  
ААС

1 неделя

2 неделя

3 -5  
недели

## ЕТОН

## ХАИ

Триттико (антидепрессант);

Астения  
ТНС

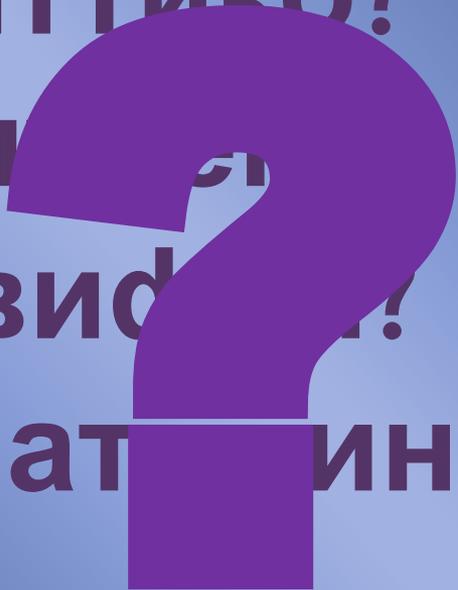
Налтрексон (блокатор мю-рецепторов);

Анвифен (анксиолитик).

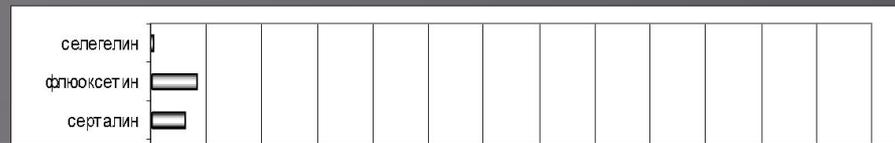
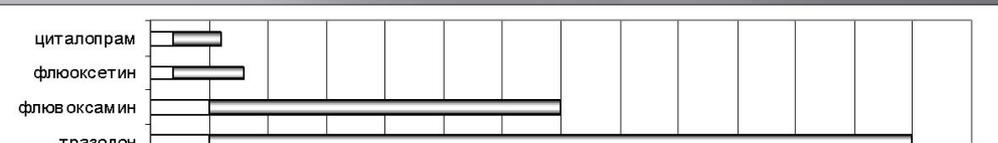
Карбамазепин (п/эпилептическое средство).

Глиатилин (пресинаптическое  
ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ средство)

Триттико?  
Налтрексон  
Анвифен?  
Глиатилин?



# Безопасность антидепрессантов



Триттико и анвифен формируют благоприятный серотониновый баланс (5HT-1A/5HT-2A) 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)

Астения

Вегетативные

**больные**

Слабильность

↓ работоспособность

ь

Без седации и возбуждения  
(баланс между ГАМК и ДОФА)

**ровые**

ДА-1,2

реакции

Точность С-М

реакций

**БЗ**



**ГАМК, ХРС**



**Зависимость,**

**сонливость, КД**

**мексидо**



**ГАМК-А**

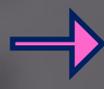


**Слабый анксиолитик**

**цетамы**



**недиффГА**

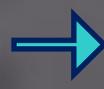


**«фиксатор» пат.**

**н/лепти**



**ДА, Г, Хол,**

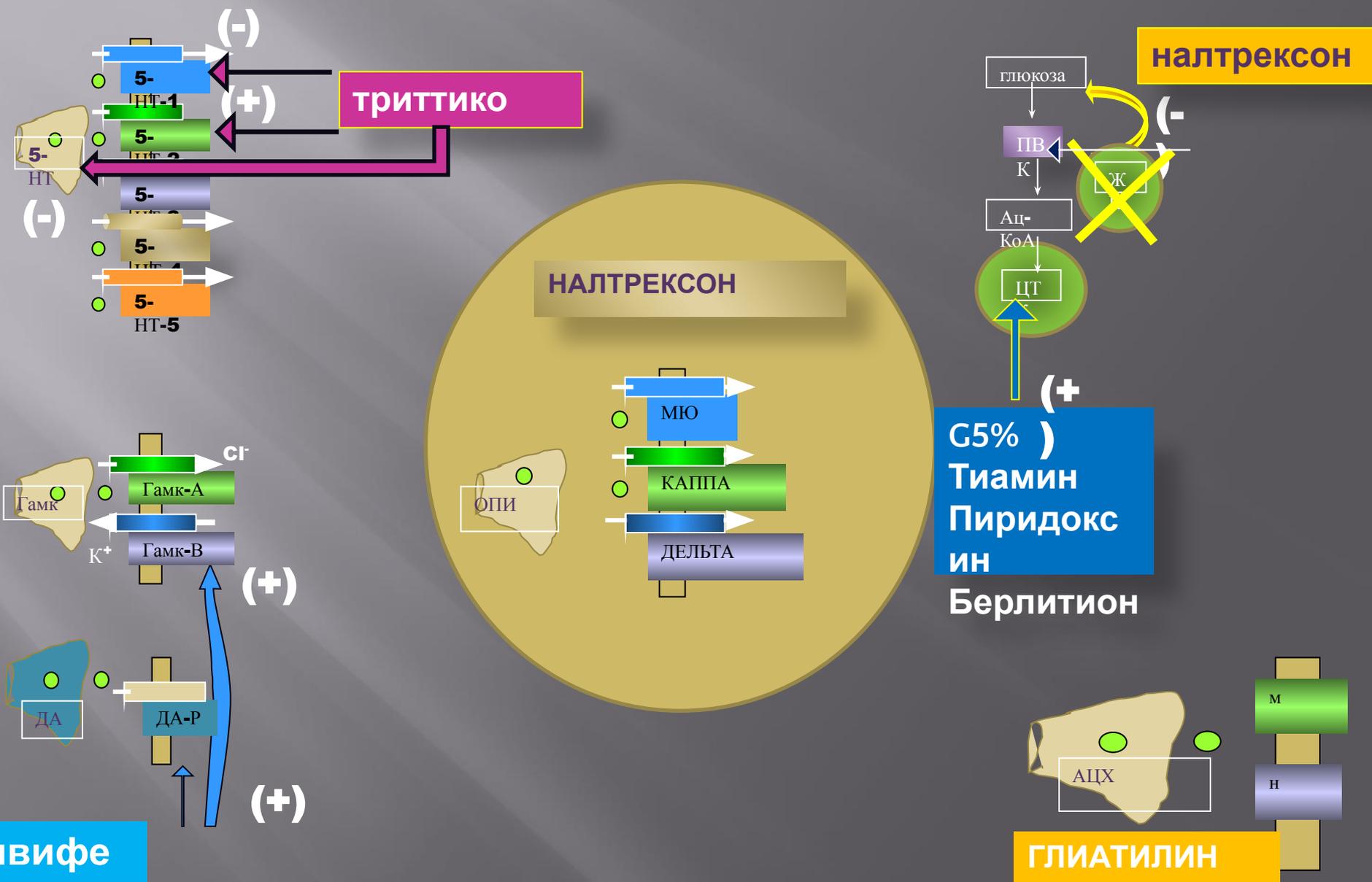


**Все ясно!**

**к**

**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

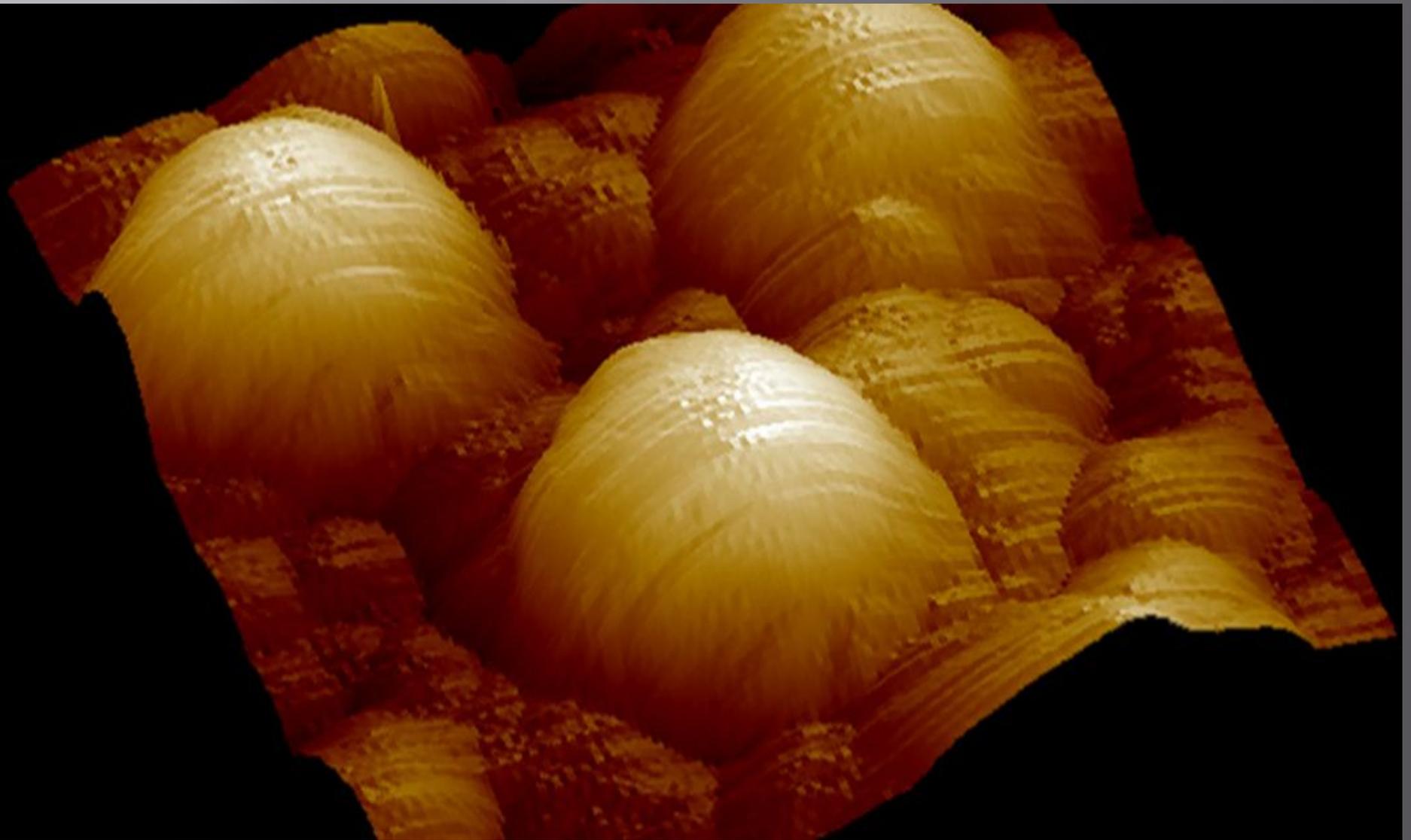
день

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**