

**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.С.Д. АСФЕНДИЯРОВА
КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И НЕЙРОХИРУРГИИ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФИЗИОТЕРАПИИ**



**Клиническая фармакология
ноотропных препаратов.
*Церебролизин, применение в
клинической
практике***

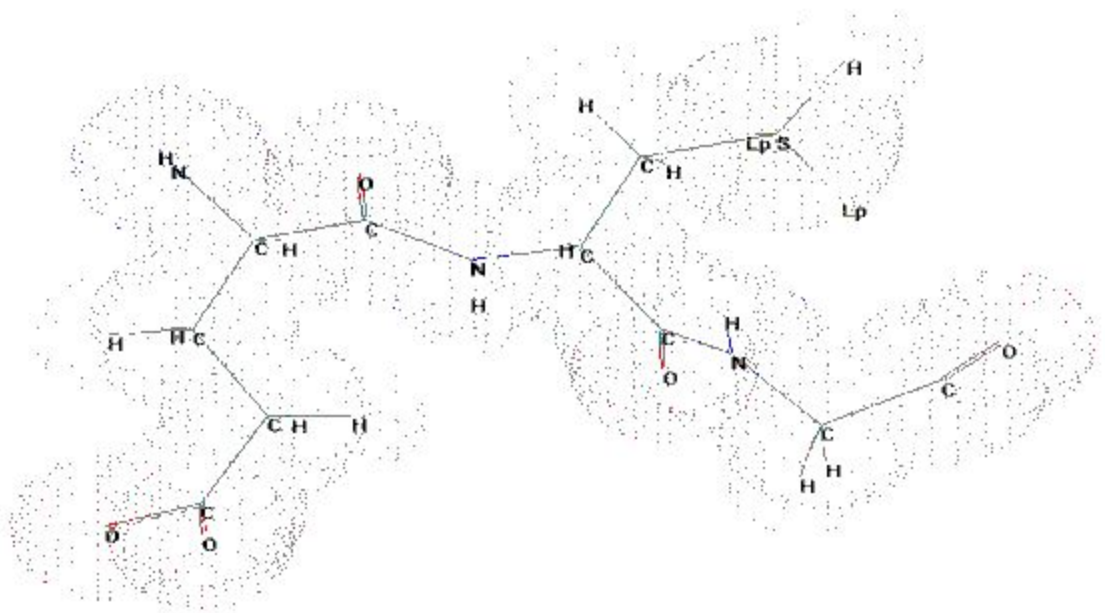


**ДОКЛАДЧИКИ: профессор, доктор медицинских наук Раимкулов Б.Н.
доцент, кандидат медицинских наук Калиева М.М
2011, Алматы**



Краткая история ноотропных препаратов.

>
Ноотропы - это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные, когнитивные, интеллектуально-мнестические функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения и запоминания, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи.



νοῦς — разум и τροπή — ворочу

- Термин «ноотропы» составлен из греч. νοῦς — разум и τροπή — ворочу, мешаю, изменяю. В 1963 году бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia был синтезирован первый препарат этой группы — пирацетам, ныне известный в основном под коммерческим названием «ноотропил». Подобно психостимуляторам, он повышал (in vivo) умственную работоспособность, но не оказывал присущих психостимуляторам побочных эффектов.
- В 1972 году К. Giurgea был предложен термин ноотропы для обозначения класса препаратов, улучшающих высшие функции головного мозга и не имеющих побочных эффектов, присущих психостимуляторам и спустя два года после появления на мировом рынке препарата пирацетам (Ноотропил), разработанного бельгийской фирмой UCS, для описания влияния на сенситивно-когнитивную сферу эффектов пирацетама.
- Позже похожие эффекты были замечены и в других веществах. По сути являются аминокислотами, их производными или пептидами. Ныне синтезировано более 10 оригинальных ноотропных препаратов пирролидинового ряда, находящихся в фазе III клинических испытаний или уже зарегистрированных в ряде стран; среди них оксирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам, цебрацетам, нефирацетам, изацетам, дестирацетам.
- Эти ноотропные препараты получили общее название «рацетамы». Ноотропные препараты являются весьма динамично развивающейся группой лекарственных средств и в России, и за рубежом. Разработкой новых ноотропных препаратов занимается около 60 ведущих фармацевтических компаний в различных странах.

Терапевтические эффекты ноотропов.

Механизм

активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков;

- усиление процессов синаптической передачи в ЦНС

улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты) улучшение утилизации глюкозы;
- мембраностабилизирующее действие.

Свойства

стимулировать обмен веществ и энергии
улучшение работы нейронов

усиливать эффекты ГАМК, синтез дофамина, повышать уровень норадреналина в мозге.

увеличиваются содержание ацетилхолина

повышать содержание в мозге серотонина

Классификация ноотропов.

- ❑ А. Рацетамы. Производные пирролидина: пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др.
- ❑ Б. Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина): деанола ацеглумат, меклофеноксат, карнитин, донепезил, галантамин, метрифонат, такрин, велнакрин..
- ❑ В. Производные пиридоксина: пиритинол, биотредин.
- ❑ Г. Производные и аналоги ГАМК: гамма-аминомасляная кислота (аминалон), никотиноил-ГАМК (пикамилон), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут), гопантенная кислота, кальция гамма-гидроксibuтират (Натрия оксibuтират).
- ❑ Д. Цереброваскулярные средства: гинкго билоба, эстроген, церебролизин, идебенон, оксирацетам.
- ❑ Е. Нейропептиды и их аналоги: церебролизин, ноопепт, семакс, селанк, мемантин, галоперидол, селегилин.
- ❑ Ж. Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, биотредин.
- ❑ З. Производные 2-меркантобензимидазола: этилтиобензимидазола гидробромид (бемитил).

Классификация ноотропов.

- К. Витаминоподобные средства: идебенон.
- Л. Полипептиды и органические композиты: кортексин, церебролизин, церебрамин.
- М. Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:
 - корректоры нарушений мозгового кровообращения: ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин;
- Н. Общетонирующие средства и адаптогены: ацетиламиноянтарная кислота (известная как «янтарная кислота»), экстракт женьшеня, мелатонин, лецитин.
- О. Психостимуляторы: сульбутиамин;
- П. Антигипоксанты и антиоксиданты: оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол); ацефен и его производные.
- Р. Признаки ноотропной активности присутствуют в фармакодинамике глутаминовой кислоты, мемантина и левокарнитина.
- С. Кроме того, в эксперименте показано ноотропное действие ряда нейропептидов и их синтетических аналогов (АКТГ и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, окситоцин, тиролиберин, меланостатин, холецистокинин, нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин II, холецистокинин-8, пептидные аналоги пирацетама и др).

Ноотропные эффекты

**непосредственным
воздействием на нейроны;**

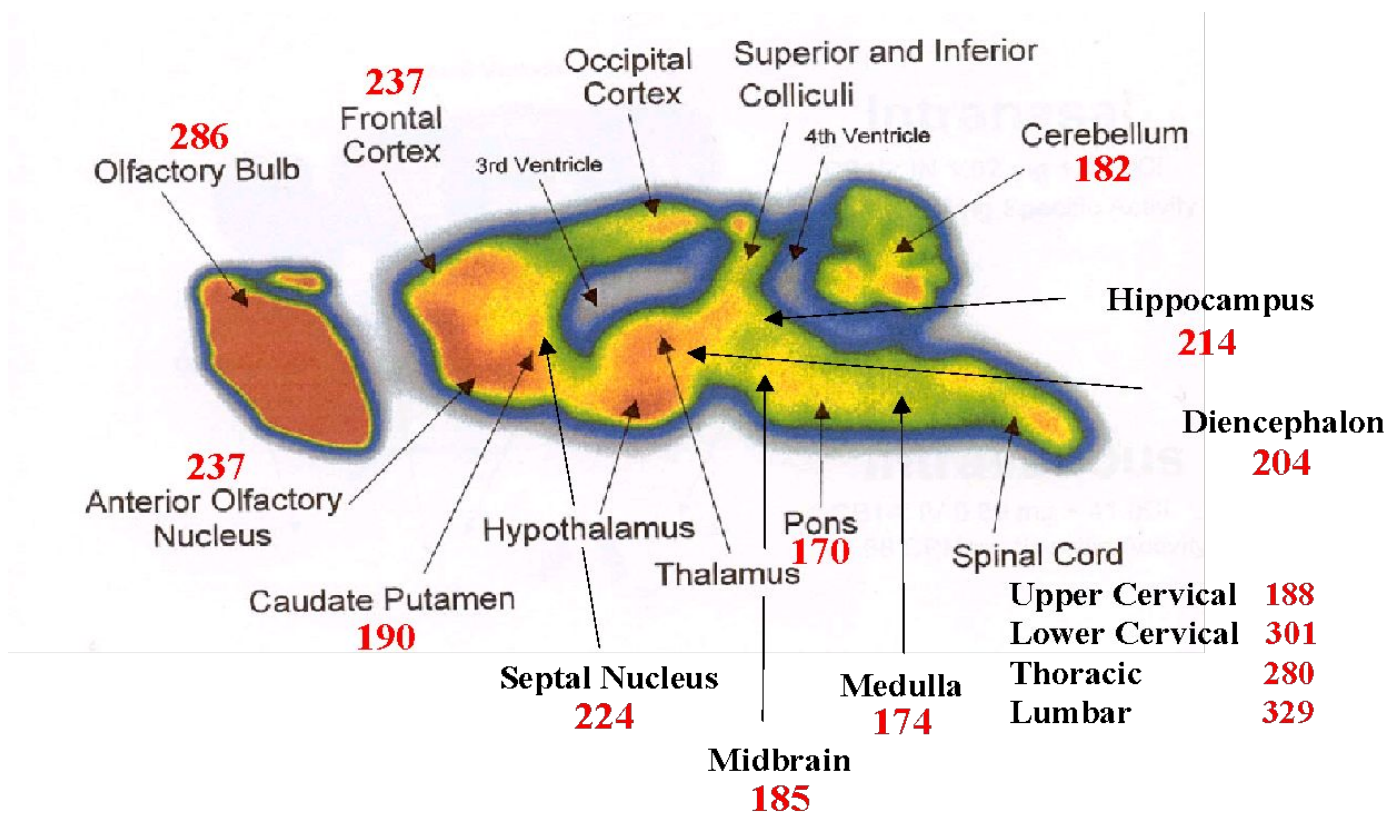
**улучшением мозгового кровотока и
микроциркуляции крови в мозгу;**

**антиагрегантным, антигипоксическим,
противоотёчным действием и
подобным.**

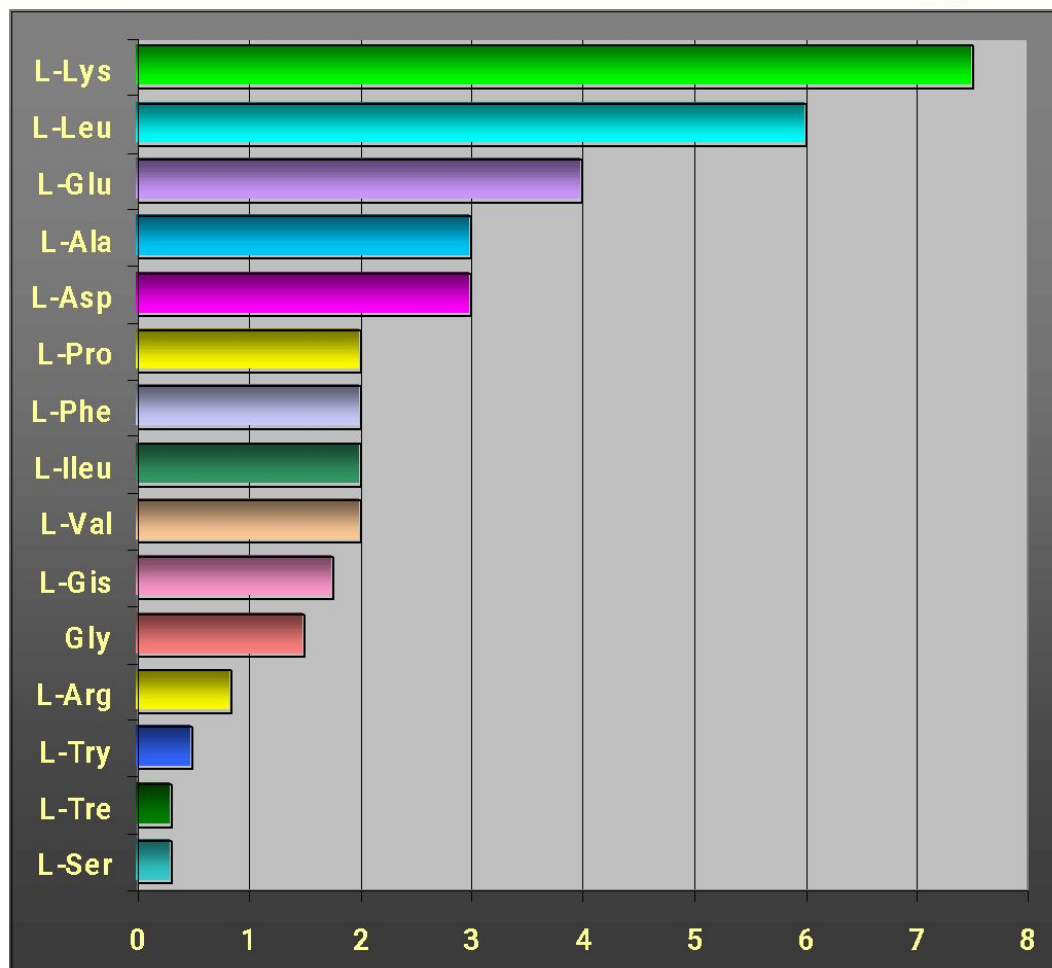
Аспекты

Современная нейрхимия доказала, что церебролизин представляет собой концентрат, содержащий низкомолекулярные биологически активные соединения с молекулярным весом, *не превышающим 10 000 дальтон (15%)*, и свободные аминокислоты (85%). Наличие низкомолекулярной пептидной фракции позволяет препарату относительно легко преодолевать ГЭБ и доходить непосредственно до нервных клеток в условиях периферического введения. В этом заключается отличие церебролизина от фактора роста нервов, крупные молекулы которого с трудом проникают в ЦНС (Sugrra Y. et al., 1993).

Распределение в мозге меченого изотопом йода-125
Церебролизина через 33 мин после 4-х кратного
введения 1 нг церебролизина на 1 г сырой ткани
мозга.



Концентрации аминокислот в составе препарата церебролизин (мкг/г) (85%)



- L-спарагиновая, L-лутаминовая, L-серин, L-гистидин, L-глицин, L-реонин, L-аланин, L-ргинин, L-валин, L-етионин, L-триптофан,
- L-изолейцин,
- L-фенилаланин,
- L-лейцин,
- L-ролин, L-лизин.

Различают три группы аминокислот:

- возбуждающие (дикарбоновые аминокислоты),
- тормозящие (γ -аминомасляная аминокислота, В-аланин, таурин, глицин)
- нейтральные (лизин).
- В результате аминокислоты прямо или опосредовано регулируют все основные нервные процессы: возбуждение и торможение, бодрость и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции, поведение, память, обучение (Ашмарин И.П., 1996)

***Улучшение
функционального исхода
и снижение смертности***

***Не потенцирует
кровоотечений***

Церебролизин

***Необходимость
минимального скрининга
для начала лечения***

***Может быть назначен
всем пациентам с
признаками
Сосудистой
недостаточности***

Нейропептидный состав Церебролизина



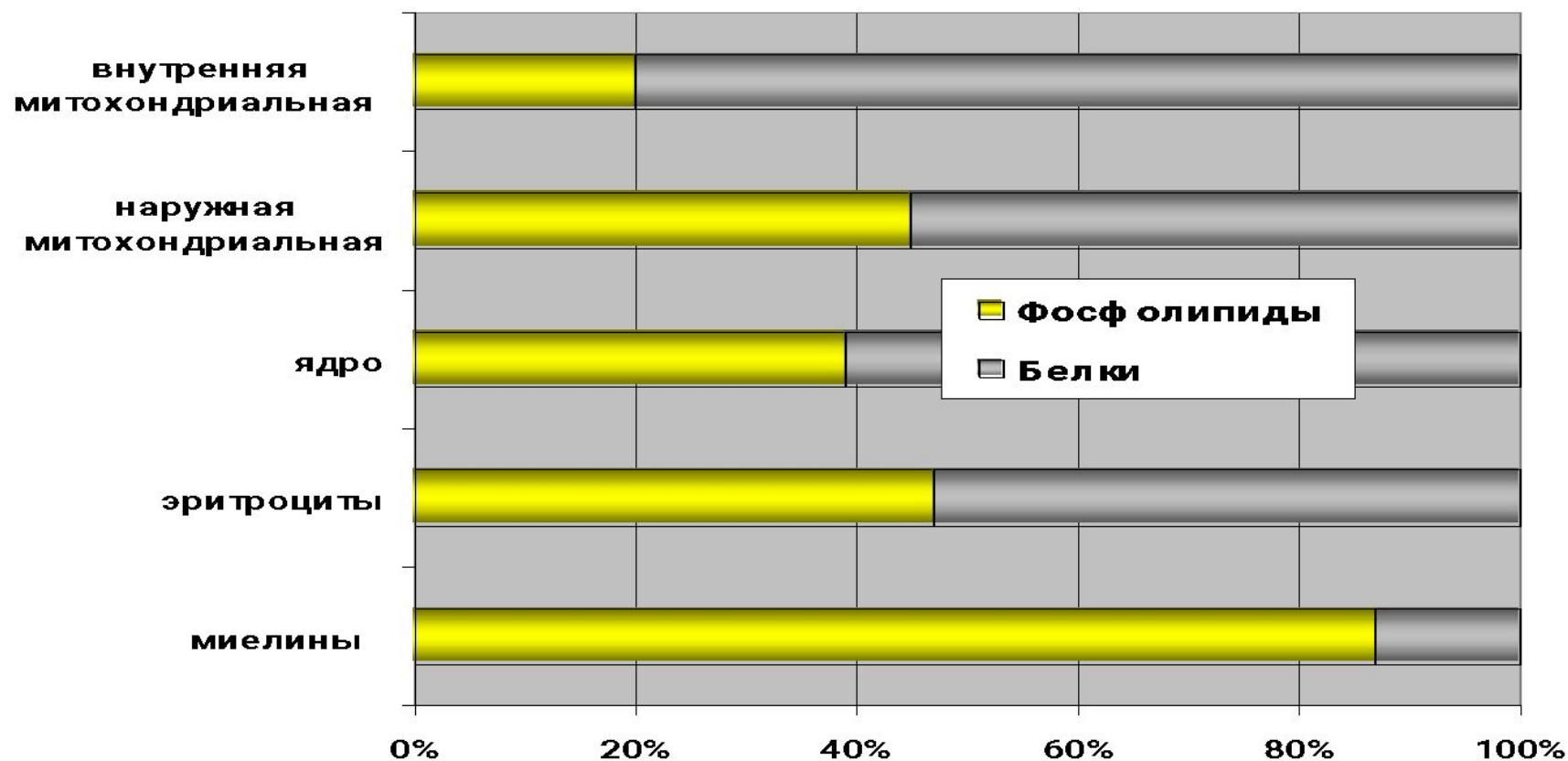
- **выделен трипептид глутатион** *Glu-Cis-Gly (GSH)*.
 - используется как донор и акцептор кислорода и необходим для работы большого числа ферментов.
 - поддержка ключевых белков организма и аскорбиновой кислоты в восстановленном состоянии. Это жизненно важно, для обеспечения целостности эритроцитов и прозрачности хрусталика глаза.
- **тиролиберин** *Glu-His-Pro* антагонист опиоидной активности. Основная функция олигопептида - усиление выделения тиротропина передней долей гипофиза, а также стимуляция ростового гормона, кортикотропина . (Гомазков О.А., 2004, Одинак М.М., Цыган Н.В., 2005).
- **Энкефалины** относятся к пептидам с широким диапазоном действия в центральной и периферической нервной системе. Доказана способность энкефалинов вместе с другими пептидами регулировать болевую чувствительность, половое поведение, мотивацию удовлетворения, адаптационные процессы (Rohlf C., 2001., Гомазков О.А., 2004, Одинак М.М., Цыган Н.В., 2005, Rohlf C., 2001).

Микроэлементный состав

Церебролизина МаЭ (Na, K, P, Ca, Mg) и Эссенциальные МЭ (Se, Zn, Sn, Co, Si, Fe, Cu, Mn, Cr, Li, V)

- *церебролизин предупреждает повреждение нейронов, обусловленное токсическим действием свободного железа (Hutter-Paier с соавт., 1998), эксайтотоксичностью (Veinbergs с соавт., 2005) и активацией ПОЛ при мутации аполипопротеина E (Masliah с соавт., 1999).*
- *показано, что высокие концентрации лития способствуют купированию феномена эндогенной эксайтотоксичности. Литий взаимодействует со многими элементами - Mg, Na, Ca, Rb. Литий потенцирует действие гипотензивных препаратов; при этом достаточное количество солей Li в ряде минеральных вод оказывает протективное влияние на регуляцию сосудистого тонуса и препятствует развитию артериальной гипертензии [[Tubek S](#), 2006].*
- *Применение церебролизина приводит к некоторому увеличению концентрации лития в гипоталамусе, ольфакторной луковице, т.е. церебролизин способствует накоплению эндогенного лития в этих структурах (Gromova O.A. et al, 2003).*
- *Церебролизин приводит к накоплению Se в ольфакторной луковице, гипоталамусе и лобной коре. Частично это свойство препарата способствует его нейропротективному действию (Gromova O.A. et al., 2003)*

Жирнокислотный и липидный состав Церебролизина



- Церебролизин содержит следовые количества фосфолипидов и, предположительно, ганглиозиды. Ганглиозиды, как и все гликофинголипиды, состоят из двух частей: гидрофобной, находящейся вне нервных клеток, и гидрофильной, входящей в состав плазматической мембраны (Garofalo L., 1994).

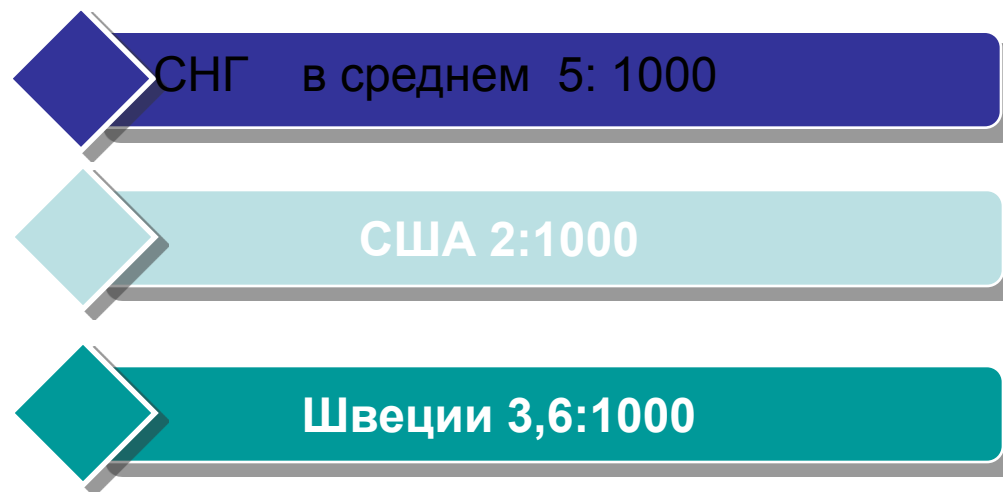
Витаминный состав Церебролизина

Исследования показали, что в растворе церебролизина определяются устойчивая концентрация витаминов В₁, В₁₂, Е, фолиевой кислоты (Громова О.А., 2005). Учитывая, что витамины – соединения нестойкие и легко разрушаются под действием высокой температуры, света и других внешних воздействий, обращает на себя внимание, что высокотехнологичный процесс производства церебролизина позволяет сохранить витамины в активном состоянии.

Актуальность

- Инсульт является третьей ведущей причиной смерти во всем мире и основной причиной серьезных физических и психических расстройств. Длительные госпитализации, большие потери производительности и огромная стоимость срочного и длительного лечения больных вырисовывают картину большого экономического влияния болезни

Актуальность



Ежегодно в странах СНГ
ЧМТ получает свыше 1,8
миллионов человек

Актуальность

- Болезнь Альцгеймера является одним из наиболее частых расстройств в пожилом возрасте, включая около 8 % населения старше 65.
- Мета-анализы показывают, что коэффициент распространенности в возрастной группе от 65 до 69 лет составляет 1.4 - 1.6 % , 8.7 - 13.6 % в возрастной группе 80 - 84 и около 45 % в возрастной группе >90.

Стимуляция нейрогенеза

- В некоторых экспериментальных работах показана способность церебролизина влиять на нейрогенез К. Iqbal (2000) представил данные, согласно которым церебролизин способствует увеличению числа клеток-предшественников нейронов (стволовых клеток) в коре головного мозга



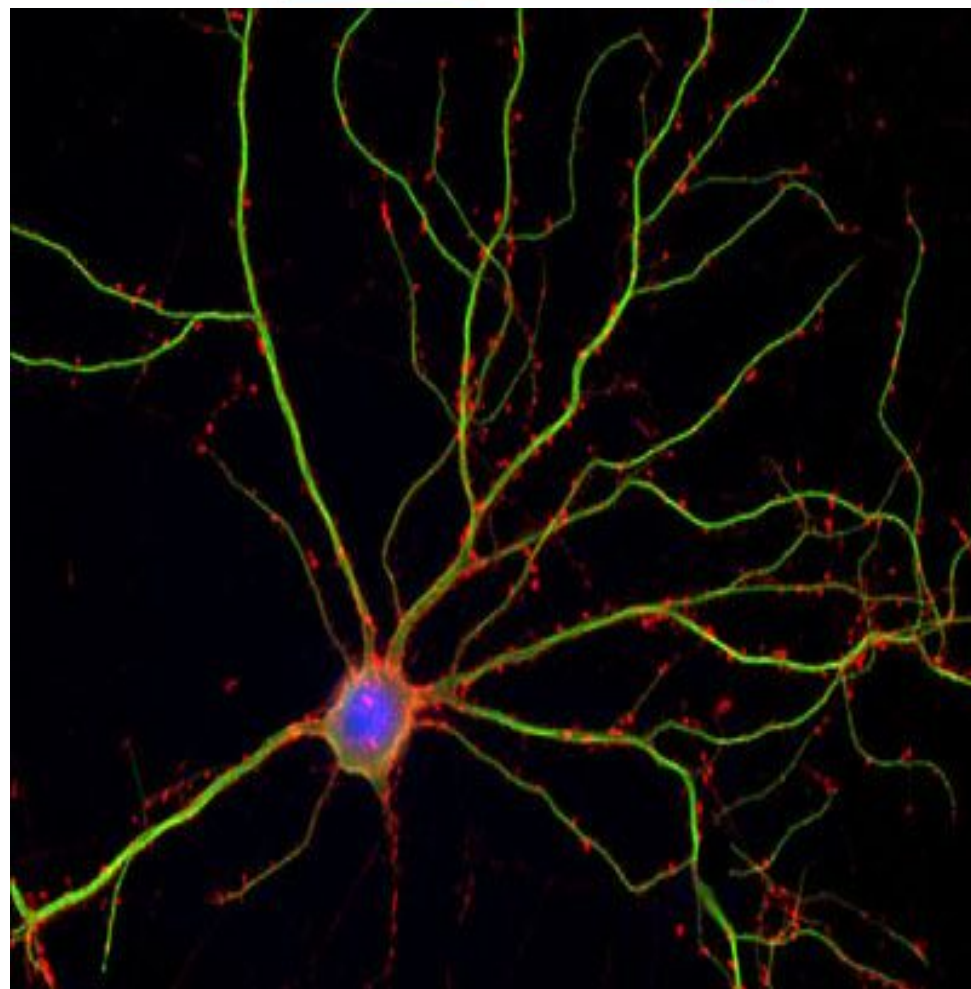
Нейрональные клетки-предшественники в гиппокампе



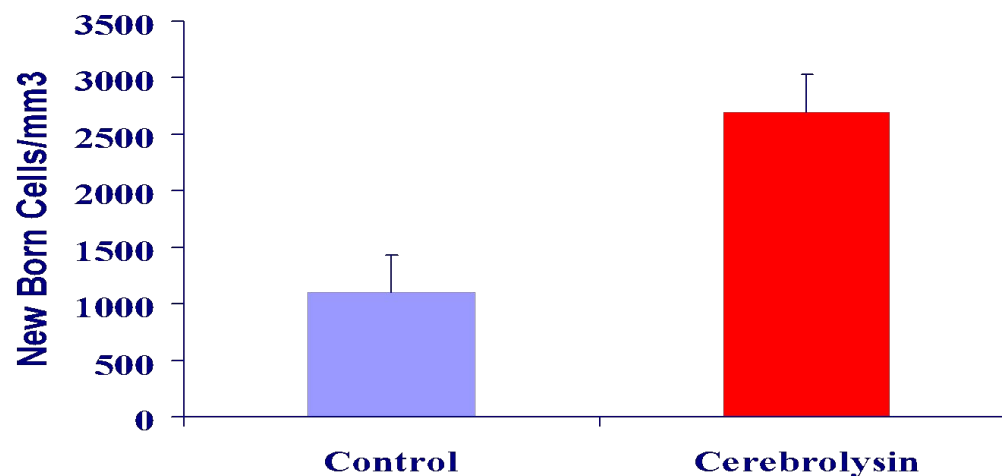
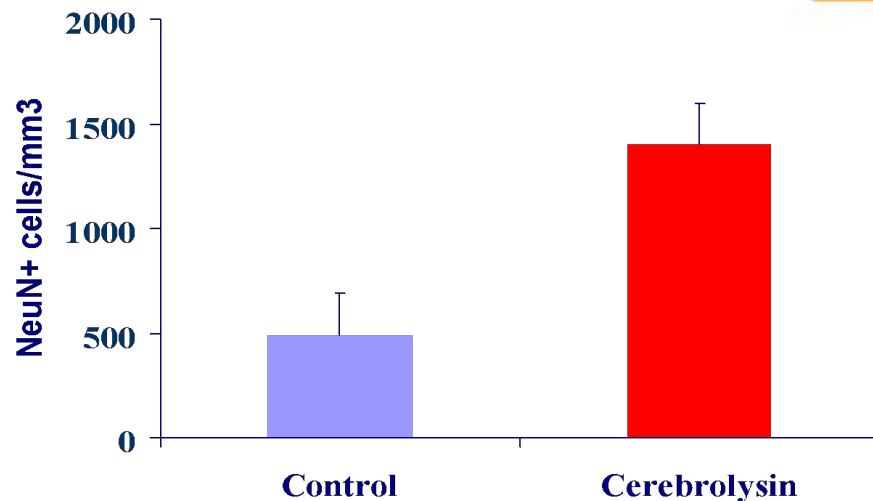
Клеточные дуплеты после воздействия церебролизина

Трехнедельные нейроны в культуре гипоккампа. (окраска ДНК - голубым, MAP2 - зеленым, актин - красным). В зрелых нейронах MAP2 присутствует только в теле нейрона или его дендритах и отсутствует в аксонах.

Аналогичные данные были получены *in vivo*. M. Schwab и соавт. (1998) выявили, что наиболее значительно процесс нейрогенеза выражен в области таламуса, гиппокампа и мезэнцефальных отделах. Авторы подчеркивают, что выявленный эффект церебролизина имеет важное значение в плане воздействия на ишемическую полутень, окружающую зону инфаркта головного мозга.



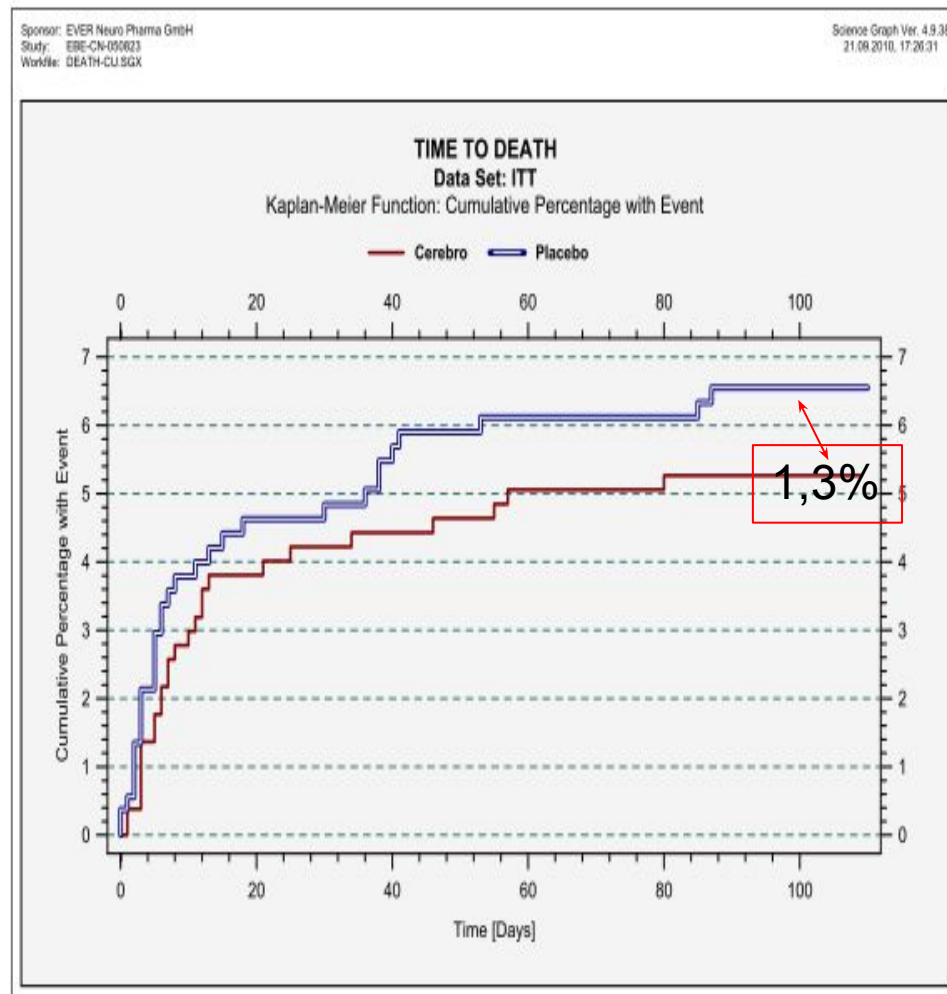
Индукция и сохранение нейрогенеза после воздействия церебролизина (K Iqbal, New York, 2000).



Преclinical исследования выделили основные эффекты



- Октябрь 2009 г. *Международный журнал по инсульту. CASTA*. Официальный журнал Всемирной организации по инсульту) авт: З. Хонг, Х. Месслер, Н. Борнштейн, М. Брейнин, В.Д. Хейсс); Haffner et al., 1999 (data on file) Ladurner G et al., J Neural Transm 2005; 112: 415-28. По данным исследователей, Церебролизин проявлял выраженные благоприятные эффекты в подгруппе пациентов с исходными значениями по шкале NIHSS > 12 или даже еще больше (NIHSS > 17). Эти эффекты принимаются во внимание клиницистами, поскольку это первый случай среди клинических исследований инсультов, когда нейропротективное средство демонстрировало такую выраженную клиническую эффективность. Также было отмечено, что положительные эффекты наблюдались уже на 10-й день лечения – тот момент времени, когда клиницисты могут принять решение об интенсификации нейрореабилитации, если биологическое состояние пациента стабильное. **Отмечена тенденция к снижению смертности в группе применения Церебролизина на 1,3 %.**



- В клинические исследования Церебролизина было включено 2557 больных (1781 -Церебролизин, 776 - плацебо) с показанием болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и смешанные формы деменции. Из них 1753 больных (977 - Церебролизин, 776 - плацебо или контрольное лечение) были включены в рандомизированные, контролируемые клинические исследования.
- Доказательные исследования эффективности церебролизина при деменции: «Влияние терапии Церебролизином на когнитивные функции больных сосудистой деменцией» (Gusev E. et al. 2006; *data is file*).

Клинические данные при лечении Сосудистой деменции

- Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором принимало участие 242 пациента (Алла Б. Гехт, доктор медицинских наук *, Герберт Месслер, кандидат наук,
- Филипп Х. Новак, кандидат наук, † и Евгений И. Гусев, доктор медицинских наук)*
- от лица исследователей церебролизина отвечающих критериям по CoD, опубликованное в Журнале «Инсульт и нарушения мозгового кровообращения» (*Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*), Издание 2010: страницы 1-9, Церебролизин 20 мл вводили внутривенно один раз в сутки на протяжении 2 циклов лечения в качестве дополнения к основной терапии ацетилсалициловой кислотой.
- Полученные данные показывали, что дополнительное введение Церебролизина значительно улучшало клинический исход, и что клиническая эффективность сохранялась, по меньшей мере, на протяжении 24 недель. Церебролизин являлся безопасным и хорошо переносился.



- По данным проведенного исследования в Национальном научном центре хирургии им.Сызганова Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Церебролизин в составе нейропротекции у детей при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения» (авт.Меирбеков Е.М, Джаксыбаева А.Х., Аджибаев Б.Ж и со авт.) в 2007году,нейропротекция Церебролизином была использована ,как эффективный способ нейропротекции ,для уменьшения неврологического дефицита у детей на фоне искусственного кровообращения. Авторы работы в практических рекомендациях указали о необходимости включения Церебролизина ,как эффективного нейропротекторного средства защиты головного мозга в условиях искусственного кровообращения. По результатам выше изложенного исследования проведенного в НИИ им.Сызганова при введении Церебролизина во время искусственного кровообращения и после него, в дозе 0,2 мл/кг неврологический дефицит у детей стал менее выраженным и ограничивался только синдромом задержки нейропсихического развития легкой или средней степени.



□ Спасибо за внимание