

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФЛУПИРТИНА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ БЛОКАТОРОВ
КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО КЛАССА
АНАЛЬГЕТИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Никифоров А.С., Иванов И.М., Юдин М.А., Коновалов А.В., Карташев В.А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный
научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»*

Министерства обороны Российской Федерации,

195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

телефон: 8 (812)775-02-41; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Резюме. Флупиртин – неопиоидный анальгетик центрального действия из класса агонистов нейрональных калиевых каналов. По результатам доклинических исследований обладает выраженным обезболивающим действием на различных экспериментальных моделях болевого синдрома, оказывает нейропротективное действие при токсических и ишемических повреждениях нервной ткани, а также моделях нейродегенеративных заболеваний. Дополнительным клинически значимым показанием служит его противосудорожное действие. Флупиртин в диапазоне эффективных доз не обладает общим токсическим действием и не вызывает необратимых нарушений их функции или изменений структуры. При повышении дозировок вызывает угнетение центральной нервной системы (ЦНС) и изменения со стороны лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени. С хроническим введением флупиртина крысам и мышам отмечена корреляция по проявлениям гепатотоксичности. Расчетные дозы без наблюдаемого побочного эффекта при хроническом введении составляют не менее 3-х максимальных суточных доз препарата в пересчете с человека. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечено отсутствие мутагенного и канцерогенного эффектов препарата, а также его влияния на фертильность и

развитие потомства, за исключением тератогенного эффекта в токсических для материнского организма дозах. При оценке аддитивного потенциала показано отсутствие у флупиртина способности вызывать физической зависимости.

Ключевые слова: флупиртин, доклинические исследования, эффективность, безопасность, переносимость, схемы применения

MECHANISMS OF ACTION OF FLUPIRTINE, DETERMINING THE POSSIBILITIES OF ISOLATION OF SELECTIVE POTASSIUM CHANNEL BLOCKERS AS A PROMISING CLASS OF ANALGESICS (LITERATURE REVIEW)

Nikiforov A.S., Ivanov I.M., Yudin M.A., Konovalov A.V., Kartashev V.A.

*Federal State Budgetary Establishment «State Research Testing Institute of Military Medicine» of the Ministry of Defense of the Russian Federation,
195043, Russia, Saint-Petersburg, Lesoparkovaya street, house 4
Tel.: 8 (812)775-02-41; e-mail: gnoiivm_15@mil.ru*

Abstract. Flupirtine is a non-opioid central analgesic from the class of neuronal potassium channel agonists. According to the results of preclinical studies, it has a pronounced analgesic effect in various experimental models of pain syndrome, has a neuroprotective effect in toxic and ischemic damage to the nervous tissue, as well as in models of neurodegenerative diseases. An additional clinically significant indication is its anticonvulsant effect. Flupirtine in the range of effective doses does not have a general toxic effect and does not cause irreversible dysfunction or structural changes. With increasing dosages, it causes depression of the central nervous system (CNS) and changes in laboratory parameters characterizing the functional state of the liver. A correlation in the manifestations of hepatotoxicity was noted with chronic administration of flupirtine to rats and mice. The calculated doses without an observed side effect with chronic administration are at least 3 maximum daily doses of the drug per person. In vitro and in vivo studies have shown no mutagenic or carcinogenic effects of the drug, nor any effect on fertility or development of offspring, with the exception of a teratogenic effect in doses toxic to the mother's body. When assessing the additive potential, flupirtine has been shown to have no ability to cause physical dependence.

Keywords: flupirtine, preclinical studies, efficacy, safety, tolerability, application regimens

Введение

Флупиртин по химической структуре относится к производным триаминопиридинов, а по механизму действия к селективным активаторам нейрональных калиевых каналов. По фармакологической группе препарат относится к неопиоидным анальгетикам центрального действия с дополнительным миорелаксирующим и нейропротективным действием, не вызывающим зависимости и привыкания.

В основе действия флупиртина лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, которая обеспечивает стабилизацию мембранного потенциала нейрона. Его влияние на ток ионов калия опосредуется через G-белок зависимые механизмы. Анальгетический эффект флупиртина реализуется за счёт подавления чувствительности нейронов к ноцицептивным стимулам и десенситизации проводящих путей болевой чувствительности, этот механизм обуславливает блокаду хронической формы, а при уже имеющемся хроническом болевом синдроме - снижение его интенсивности.

До настоящего времени остаются недостаточно изученными его нецелевые эффекты, фармакологическое приложение которых может существенно расширить показания для применения в клинической практике. Отмеченные обстоятельства, в сочетании с широким внедрением в анальгетическое пособие, подкрепляют основания для детализации возможных дополнительных эффектов селективных активаторов нейрональных калиевых каналов. Одной из форм систематизации исходных данных служит ретроспективный анализ фармакологической активности и ее корреляция с механизмами действия флупиртина, в том числе с другими лекарственными препаратами.

Материалы и методы. В исследовании выполнен обзор, анализ и обобщение исходных данных литературы, посвященных экспериментальным исследованиям эффективности и безопасности флупиртина, а также описание возможных механизмов его действия.

Результаты и их обсуждение.*Экспериментальные исследования механизмов действия флупиртина*

На сегодняшний день не доказана способность препарата влиять на несколько нейромедиаторных систем, при этом большинство исследований исключают ведущую роль опиоидергических механизмов в реализацию центрального анальгетического эффекта флупиртина. Так, в отличие от опиатомиметиков пентазоцина, кодеина, трамадола воздействие флупиртина дозозависимо увеличивало долю крыс с дискриминационным поведением [1]. Более того, при сравнении биоэлектрических потенциалов различных областей мозга после введения агонистов опиоидных рецепторов и флупиртина отмечены разнонаправленные изменения. Наибольшие различия отмечены по уровню интенсивности α_2 -ритма: выявлено повышение, индуцированное пентазоцином и снижение под влиянием флупиртина [2].

В ходе детального исследования роли опиоидных механизмов в обезболивающем действии флупиртина было установлено, что опиоидный антагонист налтрексон в терапевтических дозах (1 мг/кг при пересчёте с человека при внутривенном введении, в/в) не блокировал эффекты флупиртина у крыс [3, 4]. В исследованиях *in vitro* также не выявлено лиганд-опосредованного связывания флупиртина с опиоидными рецепторами в гомогенатах мозга крыс [3], что подкрепляло теорию его неопиоидной обезболивающей активности.

Позднее был установлен вклад адренергической нейромедиаторной системы в механизмы анальгетического действия препарата. Показано снижение антиноцицептивной активности флупиртина в случае предварительного введения животным резерпина или в присутствии α -адреноблокаторов [1]. На модели диссоциированного обучения крыс смешанный α_1/α_2 -агонист клонидин и высокоселективный α_2 -агонист UK-14304 частично и дозозависимо воспроизводили у животных флупиртин-подобное поведение. В свою очередь смешанный α_1/α_2 -антагонист йохимбин и

селективный антагонист α_2 -рецепторов идазоксан частично предупреждали проявления флупиртин-подобное поведение в тесте. Напротив, препараты, воздействующие на α_1 -подтип адренорецепторов, не оказывали влияния на паттерны поведения, индуцированные флупиртином [1].

Фармакологический антагонизм флупиртина в отношении α -адреноблокаторов подтверждался в работах других авторов на экспериментальных моделях болевой чувствительности мышей при воздействии электрического тока. α_1/α_2 -адреноблокатор йохимбин и α_2 -антагонист идазоксан ослабляли антиноцицептивное действие флупиртина [6]. В пользу адренопозитивных механизмов действия флупиртина свидетельствовали данные оценки спектра изменений электроэнцефалографии (ЭЭГ). Так, после введения флупиртина выявлено сходство с ЭЭГ-паттерном, вызываемым α_2 -адреномиметиком клонидином [2, 7]. В пользу наличия α_1 -адренорецепторной активности у флупиртина указывали данные ослабления антиноцицептивной активности флупиртина в присутствии антагониста серотонина кетансерина в результате доказанного у последнего дополнительного блокирующего действия на α_1 -адренорецепторы [1, 8]. Было показано, что селективное разрушение норадренергических проводящих путей 6-гидроксидофамином и подавление синтеза норадреналина α -метил-L-р-тирозином приводило к блокаде анальгетического эффекта флупиртина или к ослаблению анальгетического эффекта препарата, соответственно. В противоположность этому, подавление синтеза 5-гидрокситриптамина (серотонина) 6-фтортриптофаном не оказывало влияния на антиноцицептивную активность флупиртина [5].

Данные о том, что флупиртин не обладал фармакологически значимой аффинностью к α_1 -, α_2 -адренорецепторам, 5HT₁- 5-HT₂-серотониновым рецепторам, позволили заключить, что его анальгетическая активность связана с влиянием на нисходящие норадренергические проводники, оказывающие модулирующее влияние на болевую чувствительность [8].

Накоплен большой массив доказательств, подтверждающих влияние флупиртина на NMDA-рецепторы, при этом его фармакологическое действие описывается функциональным антагонизмом с нейромедиатором. Препарат активирует связанные с G-белками потенциал-зависимые калиевые каналы («inward rectifier»), открытие которых приводит к стабилизации потенциала покоя мембраны нервных клеток и тем самым вызывает снижение функциональной активности NMDA-рецепторов [9]. Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, позволяют сделать вывод, что флупиртин обладает свойствами NMDA-антагониста и оказывает слабое влияние на AMPA- и каинатные подтипы глутаматных рецепторов.

Его влияние на NMDA-рецепторы объясняет возможные механизмы нейропротективных свойств и расширяет показания для его дальнейшего применения в клинической практике. В исследованиях на культуре кортикальных нейронов показано, что флупиртин ослабляет индуцированное NMDA поступление Ca^{2+} внутрь клетки. Однако, в присутствии лиганда с выраженным алкилирующим действием на NMDA-рецептор флупиртин не оказывал отчетливого эффекта на NMDA-индуцированный вход Ca^{2+} в клетку. В качестве дополнительных механизмов препарат блокировал образование активных форм кислорода по данным окисления железа в присутствии аскорбиновой кислоты, а также предотвращал апоптоз в клетках на фоне окислительного стресса [11].

Детализация возможных мишеней приложения флупиртина позволила установить структурно-обусловленные феномены его фармакологической активности. Так, в электрофизиологических исследованиях на крысах с регистрацией потенциалов от нейронов дорсомедиальной части вентральных ядер таламуса и восходящих аксонов нейронов спинного мозга впервые выявлено наличие центрального анальгетического эффекта у флупиртина. Среднеэффективная доза препарата по ингибированию ответа таламуса на раздражение икроножного нерва составила 1,9 мг/кг, а по эффекту

ингибирования ответа на уровне восходящих аксонов С-волокон – 18 мг/кг. Полученные результаты позволили заключить, что флупиртин вызывает анальгезию как за счет ингибирования передачи болевых импульсов от афферентных нервных волокон к нейронам, обеспечивающим аксональную передачу в мозг, так и за счет супраспинального ингибирования передачи болевых импульсов в таламусе [11].

Убедительные данные, доказывающие центральный механизм действия флупиртина получены при отдельной оценке моторного компонента ответа в тесте «tail-flick» с тепловым излучением и сенсорного компонента в виде вызванной электрической активности восходящих аксонов в ответ на электростимуляцию ноцицептивных афферентных волокон в икроножном нерве [12]. Среднеэффективная доза флупиртина по анальгетическому эффекту в тесте «tail-flick» составила 7,8 мг/кг (внутрибрюшинно, в/б), 14,8 мкг/животное (интратекально) и 2,6 мкг/животное (при билатеральной микроинъекции в серое вещество вокруг Сильвиева водопровода). Более того, показано, что антагонист μ -опиоидных рецепторов налоксон частично снижал активность флупиртина при его в/б введении, однако не влиял на его эффекты при внутримозговом введении. Флупиртин при в/в введении крысам под уретановым наркозом снижал электрическую активность (выраженность ответа) восходящих аксонов в ответ на стимуляцию С-волокон, его средняя эффективная доза составила 7 мг/кг [12]. У животных с поврежденным спинным мозгом средняя эффективная доза препарата при интратекальном введении составила 14 мкг/животное. Такие эффекты флупиртина не блокировались налоксоном.

Полученные результаты позволили заключить, что флупиртин селективно угнетает ответ ноцицептивной системы на спинальном (моторный и сенсорный компонент) и супраспинальном (моторный компонент) уровне, что доказывает его минорную роль в отношении опиатергической системы [12].

Наличие центрального действия флупиртина в дозах 3-10 мг/кг при в/в введении, подтверждено другими авторами в опытах на кроликах, у которых препарат повышал порог болевой чувствительности на модели электрического раздражения пульпы зуба, которая отражает центральные механизмы антиноцицептивного действия препаратов. Максимум эффекта наблюдали через 10 мин после введения. Схожим эффектом обладал кодеин (агонист μ -опиоидных рецепторов) в дозе 1-6 мг/кг, в/в), в отличие от зомепирака (нестероидное противовоспалительное средство) в дозе 3-10 мг/кг, в/в [13].

В опытах на кошках со стимуляцией пульпы зуба или контралатерального седалищного нерва (центральный и периферический проводящий путь болевой чувствительности) флупиртин в дозе 1 мг/кг при в/в не влиял на вызванные потенциалы, тогда как в дозах 3-6 мг/кг в/в эффективно блокировал вызванные потенциалы в среднем мозге, таламусе и сенсорной коре, причем этот эффект препарат был более выражен на модели стимуляции пульпы зуба, чем на модели стимуляции седалищного нерва. Эти результаты указывали на преимущественно центральные механизмы анальгетического эффекта флупиртина [13].

В опытах на кошках флупиртин в дозе 3 мг/кг дополнительно блокировал активацию коры и гиппокампа после стимуляции среднего мозга, а в дозах 6-10 мг/кг препарат частично блокировал язычно-нижнечелюстной рефлекс, но не оказывал влияния на сгибальный рефлекс (периферический полисинаптический рефлекс). В пользу наличия центрального анальгетического действия этих представлений свидетельствовали и данные о том, что при введении в желудочки мозга эффективные дозы препарата были многократно ниже, чем после системного введения [3].

В исследованиях на культуре клеток ствола мозга крысы отмечена способность флупиртина блокировать межнейрональную передачу нейронов первого и второго порядка тройничного нерва. Обезболивающее действие флупиртина носит дозозависимый характер как в отношении базального, так и

капсализацин-стимулированного выброса кальцитонин-ген связанного пептида (CGRP), который рассматривают в качестве потенциального медиатора болевой чувствительности в стволе головного мозга. Его действие обусловлено открытием калиевых каналов на окончаниях аксонов первого нейрона дуги ноцицептивной чувствительности, и блоком дальнейшего распространения ноцицептивного импульса за счет торможения высвобождения нейромедиатора [14].

Экспериментальные исследования общей фармакологической активности флупиртина

Исследование общей фармакологической активности флупиртина выполнено на широком спектре биологических объектов (мыши, крысы, морские свинки и собаки). В нескольких тестах на мышах выявлено угнетающее влияние препарата на ЦНС. В анальгетической дозе препарат сопоставимо с фенацетином угнетал их двигательную активность. Флупиртин в низких дозах блокировал тремор, вызванный оксотреморином у мышей. Механизм этого эффекта, по-видимому, обусловлен периферическим действием, поскольку других признаков холинолитического синдрома отмечено не было. Подтверждением этого служит тот факт, что антагонисты холинорецепторов мекамиламин и пирензепин не влияли на анальгетическую активность флупиртина [8].

Флупиртин ослаблял проявления кататонического синдрома (гиперэкстензия хвоста), вызванного морфином у мышей, что позволяет дифференцировать препарат от классических опиатов. Даже в высоких дозах флупиртин не вызывал каталепсии у мышей, а проявления его центрального действия не были схожи с эффектами, вызванными резерпином или нейролептиками [15].

Флупиртин в терапевтических дозах не влиял на выраженность рефлексов, характеризующих функциональную активность ЦНС (корнеальный рефлекс и рефлекс ушной раковины). После введения препарата в высоких дозах

отмечали замедление рефлекса переворачивания, что указывало не умеренно выраженное угнетение ЦНС. Противосудорожный эффект препарата на модели пентилентетразоловых судорог отмечался только в высоких дозах, значительно превышающих анальгетические [15].

В опытах *in vitro* с использованием изолированных макропрепаратов трахеи и тонкой кишки морских свинок было показано отсутствие гистаминолитической активности. На модели спазма гладкой мускулатуры, вызванного хлоридом бария, флупиртин не оказывал спазмолитического и антиаритмического действия. Местным обезболивающим действием препарат обладал только частично в отношении роговицы у кроликов [16].

Как и некоторые другие анальгетики, флупиртин в опытах на крысах обладал антидиуретическим действием за счёт задержки ионов натрия и хлора. Подобного эффекта не наблюдали при хроническом введении препарата крысам и собакам, равно, как и не было отмечено у него ulcerогенное действие. Умеренное угнетение моторики кишки у мышей отмечено после его введения в дозах, превышающих эффективные по анальгезии [15].

При рассмотрении биохимических маркеров фармакологической активности и воспалительной природы болевого синдрома в частности показана способность флупиртина угнетать базальный уровень простагландина I_2 в макропрепарате аорты крыс, а также выброс простагландинов из перфузируемого сердца морских свинок стимулированного арахидоновой кислотой. Средняя ингибирующая концентрация (IC_{50}) флупиртина в этих тест-системах составила 5-50 мкмоль/л, что на порядок выше показателей индометацина (0,5-1,0 мкмоль/л). Флупиртин дозозависимо угнетает агрегацию тромбоцитов, стимулированную коллагеном, не влияя при этом на АДФ-стимулированную агрегацию. Эффект препарата на этих моделях был в 10 слабее, чем у индометацина (значение IC_{50} 4,0 мкмоль/л против 0,6 мкмоль/л). Показано, что препарат в концентрациях до 23 мкмоль/л не влияет на стимулированный арахидоновой кислотой синтез тромбоксана в

тромбоцитах человека. Слабая местная обезболивающая активность препарата на модели раздражения роговицы кроликов и незначительное снижение чувствительности гладкомышечных элементов клинически объясняют возможность ингибирования коллаген-стимулированной агрегации тромбоцитов без влияния на синтез тромбоксана. Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние на обмен простагландинов вносит незначительный вклад в анальгетическую активность флупиртина *in vivo* [17].

Исследование анальгетической активности флупиртина

В ходе сравнительных исследований флупиртин в тесте оценки болевой чувствительности на мышах по анальгетической активности уступал декстроморамиду и метадону, но превосходил петидин, декстропропоксифен, кодеин, фенацетин и парацетамол. По сравнению с кодеином флупиртин был в 4 раза более активен, а в тестах с болевым раздражением в результате воспалительного отёка, флупиртин по обезболивающему действию в 10-30 раз превосходил НПВС [16].

Комбинированное введение анальгетиков периферического действия (парацетамол, ацетисалициловая кислота, ибупрофен, индометацин) с флупиртином в дозе 15 мг/кг (мыши) и 35 мг/кг (крысы) способствовало приросту обезболивания в тестах «горячая пластинка», Рендалл-Селитто и укусно-кислые корчи. Следует отметить, что после введения флупиртина крысам и мышам в течение 17-19 сут не отмечали развития толерантности к анальгетическому действию препарата [16].

В тесте «горячая пластинка» флупиртин был в 2 раза активнее кодеина и в 10 раз активнее фенацетина и парацетамола, что в большей степени обусловлено центральным механизмом действия. Наименьшую активность препарат проявлял в тесте укусно-кислых корчей, и по активности в 2 раза уступал кодеину. Последние наблюдения в совокупности его высокой эффективностью в тесте «горячая пластинка» и тесте Хаффнера доказывают преимущественно центральное анальгетическое действие препарата,

характеризующееся меньшей степенью анальгезии по сравнению с опиоидными анальгетиками [16].

Так, при сравнении анальгетического эффекта флупиртина в дозах 0,3-10 мг/кг и пентазоцина в дозах 0,3-5 мг/кг в хроническом эксперименте на собаках с разобщенным спинным и головным мозгом последний превосходил по эффекту подавления супраспинального ноцицептивного рефлекса с кожи, а также по угнетению спинального ноцицептивного сгибательного рефлекса [4].

Большое количество экспериментальных работ посвящено изучению комбинированного применения флупиртина с опиоидными препаратами с целью снижения эффективных доз и выраженности побочных эффектов. Так, исследована анальгетическая активность флупиртина при комбинированном введении с морфином при болевом синдроме на экспериментальной модели карциномы. Комбинация морфина (0,74 мг/кг) и флупиртина (3,32 мг/кг) характеризовалась выраженным обезболиванием при практически полном отсутствии седативного действия [18].

В тесте раздражения орофационной области, позволяющим оценить болевую чувствительность при воспалении тканей в области тройничного нерва, было установлено, что флупиртин оказывает обезболивающее действие во второй фазе болевого ответа, тогда как морфин и трамадол в обеих фазах теста. При этом, синергизм взаимодействия флупиртина и морфина более выражен, чем у флупиртина и трамадола [19].

Способность усиливать суммарное анальгетическое действие флупиртина в дозе 10 мг/кг и морфина в дозе 0,4 мг/кг также показана на модели воспаления лапы, вызванного введением каррагинина, и на модели стрептозоцин-индуцированной диабетической нейропатии. При этом препараты по отдельности были не эффективны. На модели диабетической нейропатии морфин в недействующей дозе (1,6 мг/кг) в комбинации с флупиртином (в дозе 10 мг/кг) оказывали выраженное обезболивающее действие и полностью блокировали болевую реакцию [20].

Экспериментальные исследования нейропротективного и антиоксидантного действия флупиртина

Цито- и нейропротективные эффекты флупиртина широко изучены на экспериментальных моделях поражения нервной ткани *in vitro* и *in vivo*, вызванного провоспалительными цитокинами, возбуждающими аминокислотами, стимуляторами истощающего типа (метамфетаминовая токсичность), бета-амилоидным белком, активными формами кислорода, общей или местной ишемией. Так, флупиртин в концентрации 100 мкмоль/л значительно снижал скорость гибели клеток линии олигодендроцитов и клеток центральной нервной системы, вызванной фактором некроза опухоли (ФНО- α). Более того, этот эффект мог быть обусловлен трехкратным увеличением экспрессии белка Bcl-2 с противоапоптозной активностью [21].

Аналогичные исследования выполнены на культуре нейронов, где запуск апоптоза инициировали внесением в среду культивирования глутамата или NMDA. В присутствии флупиртина (3 мкмоль/л) наблюдали более чем шестикратное увеличение концентрации белка Bcl-2 в нейронах, что определило перспективность его применения в качестве средства профилактики нейродегенеративных заболеваний [22, 23, 24].

В других исследованиях методом проточной цитометрии, показано, что предварительная в течение 3 ч инкубация клеток флупиртином в концентрации 1-3 мкг/мл ослабляла токсическое действие активных форм кислорода (снижение до 41 % количества клеток в состоянии апоптоза и некроза) [25]. На модели метамфетаминовой токсичности, способствующей освобождению дофамина и образованию свободных радикалов, профилактическое введение флупиртина мышам в дозе 10 мг/кг значительно снижало долю погибших дофаминергических нейронов в стриатуме при отсутствии влияния на уровень свободных радикалов [26]. В опытах *in vivo* на модели глобальной ишемии мозга с нарушениями функции ЦНС и на модели эксайтоксического повреждения профилактическое введение флупиртина приводило к

значительному уменьшению объема повреждения до 20,1 мм² (1 мг/кг) и 19,5 мм² (10 мг/кг) против 24,3 мм² в контроле [27].

Положительное действие препарата прослежено на модели глобальной церебральной ишемии для которой характерны селективные нейрональные нарушения в СА1 участке гиппокампа и дорзолатерального стриатума, вследствие чего наблюдается дефицит пространственного обучения и памяти в тесте водного лабиринта Морриса. Так, предварительное в/в введение крысам флупиртина в дозе 5 мг/кг уменьшало латентное время спасения, дистанцию плавания и увеличивало время нахождения животных в квадрате с прежним положением платформы по сравнению с контрольной группой. Лечебное применение флупиртина после ишемических нарушений было не эффективно [28].

Противоишемическое действие флупиртина показано в опытах *in situ* на культуре нервных клеток сетчатки и мозга [10]. По результатам исследований *in vitro* флупиртин предотвращал нейротоксическое действие β -амилоидного белка (1 мкмоль/л) на модели инкубации кортикальных нейронов эмбриона крысы. Предварительное введение в среду флупиртина в концентрации 1 и 5 мкмоль/л значительно увеличивало жизнеспособность клеток на 74,6 % и 65,4 %, соответственно, против 31,1 % в контроле. Эти эффекты коррелировали со снижением внутриклеточного глутатиона, что особенно важно для лечения нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера [29].

Антиоксидантные свойства флупиртина проявлялись защитой белков от окисления и уменьшением образования белковых карбониллов, формирующихся в гомогенизированном мозге крыс в среде аскорбиновой кислоты/ Fe^{2+} (1-10 мкмоль/л) [30]. Флупиртин *in vitro* в 20 раз эффективнее витамина Е снижал перекисное окисление липидов, вызванного воздействием окиси азота и нитропруссидом натрия. При совместном введении с нитропруссидом натрия флупиртин ослаблял негативные эффекты последнего на сетчатку глаза, что

подтверждается иммуногистохимическими методами (снижение фоторецептор-специфических маркеров) и данными электроретинограммы (снижение амплитуды α - и β -волн) [31].

На модели пигментированных эпителиальных клеток сетчатки человека флупиртин снижал выраженность апоптоза при инкубации клеток с ингибитором биосинтеза глутатиона. Само же по себе уменьшение уровня глутатиона способствовало росту образования активных форм кислорода и активации апоптоза в культуре эпителиальных клеток сетчатки. Наибольший эффект флупиртина отмечали в концентрации 100 мкмоль/л [32].

В опытах *in vitro* с использованием культуры клеток нейронов сетчатки было показано дозозависимое ингибирование флупиртином NMDA-опосредованных входящих Ca^{2+} токов. Максимум эффекта наблюдали при концентрации препарата 200 мкмоль/л, при этом он не оказывал существенного влияния на связывание меченных блокаторов Ca^{2+} каналов нитредипина или дилтиазема с мембраной клеток коры мозга. Полученные результаты подтверждают представление о свойствах флупиртина как NMDA-антагониста, однако не раскрывают точный механизм этого действия [33]. При другом исследовании нейропротекторных свойств флупиртина на фоне нейропатии, вызванной оксалиплатином, показано снижение продолжительности и величины нарушений проводимости в миелинизированном аксоне, вызванных антинеопластическим агентом. Эти данные также подтверждены в опытах с изолированным аксоном икроножного нерва человека, где активация медленных калиевых каналов в А-волокнах периферического нерва ослабляет тяжесть нейропатии, вызванной оксалиплатином [34].

Исследование эффектов флупиртина на экспериментальных моделях других патологических состояний

Прионная болезнь

Гибель нейрональных клеток посредством апоптоза, вызванная прионным белком PrPSc является отличительной чертой прионной болезни.

Цитопротекторная активность флупиртина (1-3 мкг/кг) *in vitro* и *in vivo* прослежена в отношении нейронов, инкубированных в течение 9 сут с фрагментом прионного белка PrP106-126, который токсичен для кортикальных нейронов и рассматривается в качестве основного этиологического фактора энцефалопатии. Доказано, что флупиртин нормализует уровень внутриклеточного глутатиона и увеличивает экспрессию противоапоптозного белка Bcl-2 в нервных клетках, подвергшихся воздействию прионного белка [24].

Ввиду благоприятного фармакокинетического профиля флупиртин, по мнению ряда авторов, является перспективным препаратом для лечения болезни Крейтцфельдта-Якоба, клинической формы прионного заболевания у человека [35, 36, 37].

Болезнь Паркинсона

Опубликованы результаты работы по изучению эффектов флупиртина в комбинации с L-дигидроксифениламином на модели галоперидол-индуцированной каталепсии в тесте «открытое поле». Было установлено, что флупиртин при внутривентрикулярном (в/ж) введении оказывал противокаталептическое действие в дозах 10-20 мг/кг, а при применении в дозах 1-10 мг/кг в комбинации с L-DOPA в пороговой дозе (50 мг/кг) препарат устранял двигательные нарушения и способствовал увеличению исследовательской активности. При внутривентрикулярном (в/б) введении в дозах 5 и 10 мг/кг препарат значительно снижал тяжесть двигательных нарушений по сравнению с амантадином (20-40 мкг/кг подкожно), однако его действие развивалось медленнее [38].

Противопаркинсонический эффект флупиртина также исследован в комбинации с L-DOPA на экспериментальной модели нарушений двигательной активности и мышечного тонуса на фоне введения респерина и α -метил-р-тирозина. На модели каталепсии, вызванной галоперидолом

флупиртин при монотерапии или в комбинации с L-DOPA вызывал выраженный противокаталептический эффект [39].

Также эти эффекты имеют особое клиническое значение, так как флупиртин лишен типичных побочных эффектов NMDA-блокаторов и может рассматриваться как препарат для лечения болезни Паркинсона [40, 41].

Судорожный синдром и центральный вазоспазм

Противосудорожная эффективность флупиртина исследована на модели повторяющихся генерализованных судорог у крыс в сравнении с фенобарбиталом. Премедикация флупиртином способствовала росту латентного периода и уменьшению доли животных с судорогами. Кроме того, судороги на фоне применения флупиртина были существенно меньшей продолжительности и менее тяжелыми по сравнению с группой, которой вводили фенобарбитал. На фоне лечения флупиртином отмечены меньшие последствия патологических изменений мозга, а также нарушения памяти и обучаемости животных [42].

На модели судорог у новорождённых, которые характеризуются высокой встречаемостью и трудно поддаются лечению фенобарбиталом и диазепамом в результате дисфункции потенциал-зависимых калиевых каналов (KCNQ), флупиртин рассматривают в качестве лекарственного средства 2-й линии. Так, на экспериментальной модели неонатальных судорог вызванных каиновой кислотой или флуротилом флупиртин в отличие от фенобарбитала или диазепама предотвращал развитие у животных эпилептического статуса [43]. На модели судорожной активности, вызванной флуротилом, фенобарбитал и диазепам увеличивали латентное время начала приступов, тогда как флупиртин полностью предотвращал судороги и вызывал дозозависимую седацию, а также подавление ЭЭГ-активности, но не приводил к угнетению дыхательного центра или гибели [43].

Высокая переносимость при достаточной эффективности позволяет рассматривать флупиртин в качестве средств лечения фебрильных судорог у младенцев [43].

В опытах *in vitro* моделирование вазоспазма сосудов мозга путем фармакологического воздействия спазмогеном на миоциты базилярной артерии крысы цецекоксибом (противовоспалительный препарат) и флупиртином обеспечивало наибольший вазодилатирующий эффект, превосходящий действие нимодипина (селективный блокатор Ca^{2+} каналов L-типа). Полученные экспериментальные данные позволяют рассматривать применение флупиртина в качестве агониста активаторов KCNQ-каналов как потенциальную новую стратегию для лечения больных со спазмом сосудов головного мозга [44].

Экспериментальное исследование безопасности и переносимости флупиртина

Данные по острой токсичности флупиртина в доступной научной литературе крайне ограничены. Среднелетальная доза для крыс при в/ж введении составляет 1660 мг/кг, для мышей – 603-617 мг/кг [45]. Среднетоксическая доза (по тесту ротарод) для мышей при в/ж введении составляет 37,7 мг/кг [46].

Результаты хронической токсичности флупиртина, а также генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности, аллергизирующем действии и иммунотоксичности препарата в доступной научной литературе отсутствуют. В опытах на животных флупиртин в диапазоне эффективных доз не оказывал токсического влияния на органы и системы органов, не вызывал нарушений их функции или изменений структуры [47]. Но после применения препарата в высоких дозах отмечали признаки угнетения ЦНС и изменения со стороны лабораторных показателей, характеризующих функцию печени. Отмечено умеренное повышение активности печеночных ферментов в плазме, увеличение массы печени и

небольшом увеличении доли участков некроза гепатоцитов, а также узловой гиперплазии клеток печени, при этом данный эффект расценивали как проявления адаптационного механизма в ответ на метаболический стресс, вызванный длительным введением препарата в высокой дозе [47].

При остром и хроническом введении флупиртина животным совместно с другими лекарственными средствами, в частности НПВС, не отмечено признаков усиления или изменения их токсичности или изменения спектра побочных эффектов [47].

При изучении репродуктивной токсичности не было выявлено влияния препарата на фертильность и развитие потомства после применения препарата в дозах, максимально переносимых для половозрелых особей. Препарат оказывал тератогенный эффект только в токсических для материнского организма дозах [47].

На модели физической зависимости хроническое введение флупиртина 2 раза в день по 80 мг/кг перорально в течение 45 дней не сопровождалось развитием признаков зависимости, характерных для бензодиазепинов или опиатов. В отличие от бупренорфина, кодеина и трамадола, флупиртин не вызывал снижения массы тела и других поведенческих признаков синдрома отмены, что свидетельствовало об отсутствии у него опиат-подобной физической зависимости [48, 49].

Исследование фармакокинетики флупиртина в опытах на животных

Фармакокинетика и биотрансформация флупиртина были исследованы в опытах на крысах и собаках. Препарат быстро абсорбируется при в/ж введении. Кинетика в плазме после в/в введения отражала быструю фазу распределения с последующей элиминацией, период полувыведения составлял 2-3 ч. После в/ж введения регистрировали схожие данные полувыведения: 2,2 ч у крыс и 2,6 ч у собак. Выведение препарата почками составило 22 % (крысы) и 36 % (собаки) после в/в введения, и 22 % (крысы) и 35 % (собаки) после в/ж введения. Большая часть от введенной дозы выделялась с калом. Препарат обратимо

распределялся в тканях, а в хорошо кровоснабжаемых органах достигались схожие концентрации препарата. Соотношение концентрации препарата в плазме / мозге превышало 1, что свидетельствовало о высокой способности преодолевать гематоэнцефалический барьер [50].

При изучении закономерностей биотрансформации меченного флупиртина посредством определения химической структуры метаболитов в моче крыс установлено, что в результате окислительного метаболизма препарата преимущественно образуется пара-фтор-гиппуровая кислота. У собак также выявляли этот метаболит при наличии в моче препарата в неизменном виде и другого ацетилированного метаболита [50].

Заключение

В доклинических исследованиях убедительно продемонстрирована анальгетическая активность флупиртина на экспериментальных моделях болевого синдрома, показано нейропротективное действие при токсических и ишемических повреждениях нервной ткани, на моделях нейродегенеративных заболеваний, охарактеризовано противосудорожное действие препарата. Эти эффекты связаны с наличием у препарата α_2 -адреномиметической, NMDA-литической и фармакологической активности и агонизмом в отношении KCNQ-каналов. Показано, что флупиртин в диапазоне эффективных доз не оказывал токсического влияния на органы и системы органов, не вызывал нарушений их функции или изменений структуры и не обладал аддиктивным потенциалом.

Превышение дозировок приводило к угнетению ЦНС и изменениям со стороны лабораторных показателей, характеризующих функцию печени. Гепатотоксическое действие проявлялось в умеренным повышением активности печеночных ферментов в плазме и увеличении массы печени, а также появлением участков некроза.

В исследованиях репродуктивной токсичности установлено, что дозы без наблюдаемого побочного эффекта при хроническом введении составляли не

менее 3-х максимальных суточных доз препарата в пересчете с человека. Препарат оказывал тератогенный эффект только в токсических для материнского организма дозах.

Таким образом, на основании проанализированных экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Флупиртин является эффективным анальгетиком, обеспечивающим надлежащее качество обезболивания и обладающим дополнительным миорелаксирующим и нейропротективным эффектом.

2. Целевое обезболивающее действие флупиртина связано с его, преимущественно, центральным действием с активацией нейрональных калиевых каналов и опосредованным влиянием на адренергическую, норадренергическую и глутаматергическую нейромедиаторные системы.

3. Флупиртин не обладает опиатергической, холинергической и противовоспалительной активностью, в связи с чем его целевой эффект не сопровождается выраженным воздействием на желудочно-кишечный тракт, характерным для холинотропных препаратов и НПВС, а также не оказывает негативного влияния на ЦНС (угнетение дыхания, зависимость), свойственного опиоидным анальгетикам.

4. Флупиртин на моделях болевой чувствительности превосходит НПВС и обладает сопоставимой активностью с опиоидными анальгетиками. При комбинированном применении с НПВС или опиоидами флупиртин позволяет в значительной степени снизить эффективные дозы анальгетиков.

Литература.

1. Swedberg M.D., Shannon H.E., Nickel B, Goldberg SR. Pharmacological mechanisms of action of flupirtine: a novel, centrally acting, nonopioid analgesic evaluated by its discriminative effects in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 1988; 246(3): 1067-1074.

2. Dimpfel W., Spüler M., Nickel B. Dose and time-dependent action of morphine, tramadol and flupirtine as studied by radioelectroencephalography in the freely behaving rat. *Neuropsychobiology*. 1989; 20(3): 164-168.
3. Nickel B., Herz A., Jakovlev V., Tibes U. Mechanism of action of the analgesic flupirtine. *Arzneimittelforschung*. 1985; 35(9): 1402-1409.
4. Vaupel D.B., Nickel B., Becketts K. Flupirtine antinociception in the dog is primarily mediated by nonopioid supraspinal mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 1989; 162(3): 447-456.
5. Szelenyi I., Nickel B. Pharmacological profile of flupirtine, a novel centrally acting, non-opioid analgesic drug. *Agents Actions Suppl*. 1991; 32: 119-123.
6. Nickel B., Engel J., Szelenyi I. Possible involvement of noradrenergic descending pain-modulating pathways in the mode of antinociceptive action of flupirtine, a novel non-opioid analgesic. *Agents Actions*. 1988; 23(1-2): 112-126
7. Szelenyi I., Nickel B. Putative site(s) and mechanism(s) of action of flupirtine, a novel analgesic compound. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl 3: 57-60.
8. Szelenyi I., Nickel B., Borbe H.O., Brune K. Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat. *Br J Pharmacol*. 1989; 97(3): 835-842.
9. Kornhuber J., Maler M., Wiltfang J., Bleich S. Neuronal potassium channel opening with flupirtine. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1999; 67(10): 466-475.
10. Osborne N.N., Cazevieuille C., Wood J.P., Nash M.S. Flupirtine, a nonopioid centrally acting analgesic, acts as an NMDA antagonist. *Gen Pharmacol*. 1998; 30(3): 255-263.
11. Bleyer H., Carlsson K.H., Erkel H.J., Jurna I. Flupirtine depresses nociceptive activity evoked in rat thalamus. *Eur J Pharmacol*. 1988; 151(2): 259-265.
12. Carlsson K.H., Jurna I. Depression by flupirtine, a novel analgesic agent, of motor and sensory responses of the nociceptive system in the rat spinal cord. *Eur J Pharmacol*. 1987; 143(1): 89-99.

13. Gordon R., Sofia R.D., Diamantis W. Effect of flupirtine maleate on the nociceptive pathway, EEG, evoked potentials and polysynaptic reflexes in laboratory animals. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 49-55.
14. Tringali G., Greco M.C., Capuano A., Guerriero G. Flupirtine inhibits calcitonin-gene related peptide release from rat brainstem in vitro. *Neurosci Lett.* 2012; 506(2): 332-335.
15. Jakovlev V., Achterrath-Tuckermann U., von Schlichtegroll A., Stroman F., Thiemer K. General pharmacologic studies on the analgesic flupirtine. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 44-55.
16. Jakovlev V., Sofia R.D., Achterrath-Tuckermann U., von Schlichtegroll A., Thiemer K. The pharmacologic effect of flupirtine, a structurally new analgesic. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 30-43.
17. Darius H., Schrör K. The action of flupirtine on prostaglandin formation and platelet aggregation in vitro. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 55-59.
18. Kolosov A., Goodchild C.S., Williams E.D., Cooke I. Flupirtine enhances the anti-hyperalgesic effects of morphine in a rat model of prostate bone metastasis. *Pain Med.* 2012; 13(11): 1444-1456.
19. Capuano A., De Corato A., Treglia M., Tringali G., Navarra P. Flupirtine antinociception in the rat orofacial formalin test: an analysis of combination therapies with morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 97(3): 544-550.
20. Goodchild C.S., Kolosov A., Tucker A.P., Cooke I. Combination therapy with flupirtine and opioid: studies in rat pain models. *Pain Med.* 2009; 9(7): 928-938.
21. Burgmaier G., Schönrock L.M., Kuhlmann T., Richter-Landsberg C. Association of increased bcl-2 expression with rescue from tumor necrosis factor- α -induced cell death in the oligodendrocyte cell line OLN-93. *J Neurochem.* 2000; 75(6): 2270-2276.
22. Dhar S., Bitting R.L., Rylova S.N., Jansen P.J. Flupirtine blocks apoptosis in batten patient lymphoblasts and in human postmitotic CLN3- and CLN2-deficient neurons. *Ann Neurol.* 2002; 51(4): 448-66.

23. Dörr J., Roth K., Zurbuchen U., Deisz R. Tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing-ligand (TRAIL)-mediated death of neurons in living human brain tissue is inhibited by flupirtine-maleate. *J Neuroimmunol.* 2005; 167(1-2): 204-209.
24. Perovic S., Pialoglou P., Schröder H.C., Pergande G. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bc1-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect. *Eur J Pharmacol.* 1996; 317(1): 157-164.
25. Lorenz B., Schlüter T., Bohnensack R., Pergande G. Effect of flupirtine on cell death of human umbilical vein endothelial cells induced by reactive oxygen species. *Biochem Pharmacol.* 1998; 56(12): 1615-1624.
26. Gassen M., Lamensdorf I., Armony T., Finberg J.P. Attenuation of methamphetamine induced dopaminergic neurotoxicity by flupirtine: microdialysis study on dopamine release and free radical generation. *J Neural Transm.* 2003; 110(2): 171-182.
27. Rupalla K., Cao W., Krieglstein J. Flupirtine protects neurons against excitotoxic or ischemic damage and inhibits the increase in cytosolic Ca²⁺ concentration. *Eur J Pharmacol.* 1995; 294(2-3): 469-473.
28. Block F., Pergande G., Schwarz M. Flupirtine reduces functional deficits and neuronal damage after global ischemia in rats. *Brain Res.* 1997; 754(1-2): 279-284.
29. Müller W.E., Romero F.J., Perovic S., Pergande G. Protection of flupirtine on beta-amyloid-induced apoptosis in neuronal cells in vitro: prevention of amyloid-induced glutathione depletion. *J Neurochem.* 1997; 68(6): 2371-2377.
30. Gassen M., Pergande G., Youdim M.B. Antioxidant properties of the triaminopyridine, flupirtine. *Biochem Pharmacol.* 1998; 56(10): 1323-1329.
31. Fawcett R.J., Osborne N.N. Flupirtine attenuates sodium nitroprusside-induced damage to retinal photoreceptors, in situ. *Brain Res Bull.* 2007; 73(4-6): 278-288.

32. Wood J.P., Pergande G., Osborne N.N. Prevention of glutathione depletion-induced apoptosis in cultured human RPE cells by flupirtine. *Restor Neurol Neurosci.* 1998; 12(2-3): 119-25.
33. Nash M.S., Wood J.P., Melena J., Osborne N.N. Flupirtine ameliorates ischaemic-like death of rat retinal ganglion cells by preventing calcium influx. *Brain Res.* 2000; 856(1-2): 236-239.
34. Sittl R., Carr R.W., Fleckenstein J., Grafe P. Enhancement of axonal potassium conductance reduces nerve hyperexcitability in an in vitro model of oxaliplatin-induced acute neuropath. *Neurotoxicology.* 2010; 31(6): 694-700.
35. Perovic S., Pergande G., Ushijima H., Kelve M., Forrest J. Flupirtine partially prevents neuronal injury induced by prion protein fragment and lead acetate. *Neurodegeneration.* 1995; 4(4): 369-374.
36. Perovic S., Schröder H.C., Pergande G., Ushijima H. Effect of flupirtine on Bcl-2 and glutathione level in neuronal cells treated in vitro with the prion protein fragment (PrP106-126). *Exp Neurol.* 1997; 147(2): 518-524.
37. Schröder H.C., Müller W.E. Neuroprotective effect of flupirtine in prion disease. *Drugs Today (Barc).* 2002; 38(1): 49-58.
38. Sander S.E., Lemm C., Lange N., Hamann M. Retigabine, a K(V)7 (KCNQ) potassium channel opener, attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Richter A. Neuropharmacology.* 2012; 62(2): 1052-1061.
39. Harish S., Bhuvana K., Girish M., Kumar T.N. Flupirtine: Clinical pharmacology. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* 2012; 28: 172-177
40. Schwarz M., Nolden-Koch M., Purr J., Pergande G. Antiparkinsonian effect of flupirtine in monoamine-depleted rats. *J Neural Transm.* 1996; 103(5): 581-590.
41. Schmidt W.J., Schuster G., Wacker E., Pergande G. Antiparkinsonian and other motor effects of flupirtine alone and in combination with dopaminergic drugs. *Eur J Pharmacol.* 1997; 327(1): 1-9.

42. Yu F., Liu Y., Wang Y., Yin J. Protective effect of the KCNQ activator flupirtine on a model of repetitive febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2011; 97(1-2): 64-72.
43. Raol Y.H., Lapidés D.A., Keating J.G., Brooks-Kayal A.R. A KCNQ channel opener for experimental neonatal seizures and status epilepticus. *Ann Neurol.* 2009; 65(3): 326-336.
44. Mani B.K., Brueggemann L.I., Cribbs L.L., Byron K.L. Activation of vascular KCNQ (Kv7) potassium channels reverses spasmogen-induced constrictor responses in rat basilar artery. *Br J Pharmacol.* 2011; 164(2): 237-249.
45. Arznad Arzneimittel-Forschung. Drug Research. (Editio Cantor Verlag, Postfach 1255, W-7960 Aulendorf, Fed. Rep. Ger.). 1985; Iss 35: 30.
46. Engel J. 2-Amino-3-acylamino-6-benzylamino-pyridine-derivative having antiepileptic action US Patent № 4554281; 1985.
47. Fidahic M, Lozo Vukovac E, Balkowiec-Iskra E, Krnic D, Andric A, Margan Koletic Z, Puljak L. Signals from randomized clinical trials predicting hepatotoxicity of flupirtine: systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2025 Jul;81(7):1043-1054. doi: 10.1007/s00228-025-03840-8. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40268782.
48. Nickel B., Aledter A. Comparative physical dependence studies in rats with flupirtine and opiate receptor stimulating analgesics. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 41-43.
49. Nickel B., Borbe H.O., Szelenyi I. Investigations with the novel non-opioid analgesic flupirtine in regard to possible benzodiazepine-like abuse inducing potential. *Arzneimittelforschung.* 1999; 40(8): 905-908.
50. Obermeier K., Niebch G., Thiemer K. Pharmacokinetics and biotransformation of the analgesic flupirtine in the rat and dog. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 60-67.

References

1. Swedberg M.D., Shannon H.E., Nickel B, Goldberg SR. Pharmacological mechanisms of action of flupirtine: a novel, centrally acting, nonopioid analgesic evaluated by its discriminative effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 246(3): 1067-1074.
2. Dimpfel W., Spüler M., Nickel B. Dose and time-dependent action of morphine, tramadol and flupirtine as studied by radioelectroencephalography in the freely behaving rat. *Neuropsychobiology.* 1989; 20(3): 164-168.
3. Nickel B., Herz A., Jakovlev V., Tibes U. Mechanism of action of the analgesic flupirtine . *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(9): 1402-1409.
4. Vaupel D.B., Nickel B., Becketts K. Flupirtine antinociception in the dog is primarily mediated by nonopioid supraspinal mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 1989; 162(3): 447-456.
5. Szelenyi I., Nickel B. Pharmacological profile of flupirtine, a novel centrally acting, non-opioid analgesic drug. *Agents Actions Suppl.* 1991; 32: 119-123.
6. Nickel B., Engel J., Szelenyi I. Possible involvement of noradrenergic descending pain-modulating pathways in the mode of antinociceptive action of flupirtine, a novel non-opioid analgesic. *Agents Actions.* 1988; 23(1-2): 112-126
7. Szelenyi I., Nickel B. Putative site(s) and mechanism(s) of action of flupirtine, a novel analgesic compound. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 57-60.
8. Szelenyi I., Nickel B., Borbe H.O., Brune K. Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat. *Br J Pharmacol.* 1989; 97(3): 835-842.
9. Kornhuber J., Maler M., Wiltfang J., Bleich S. Neuronal potassium channel opening with flupirtine. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1999; 67(10): 466-475.
10. Osborne N.N., Cazevieuille C., Wood J.P., Nash M.S. Flupirtine, a nonopioid centrally acting analgesic, acts as an NMDA antagonist. *Gen Pharmacol.* 1998; 30(3): 255-263.

11. Bleyer H., Carlsson K.H., Erkel H.J., Jurna I. Flupirtine depresses nociceptive activity evoked in rat thalamus. *Eur J Pharmacol.* 1988; 151(2): 259-265.
12. Carlsson K.H., Jurna I. Depression by flupirtine, a novel analgesic agent, of motor and sensory responses of the nociceptive system in the rat spinal cord. *Eur J Pharmacol.* 1987; 143(1): 89-99.
13. Gordon R., Sofia R.D., Diamantis W. Effect of flupirtine maleate on the nociceptive pathway, EEG, evoked potentials and polysynaptic reflexes in laboratory animals. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 49-55.
14. Tringali G., Greco M.C., Capuano A., Guerriero G. Flupirtine inhibits calcitonin-gene related peptide release from rat brainstem in vitro. *Neurosci Lett.* 2012; 506(2): 332-335.
15. Jakovlev V., Achterrath-Tuckermann U., von Schlichtegroll A., Stroman F., Thiemer K. General pharmacologic studies on the analgesic flupirtine. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 44-55.
16. Jakovlev V., Sofia R.D., Achterrath-Tuckermann U., von Schlichtegroll A., Thiemer K. The pharmacologic effect of flupirtine, a structurally new analgesic. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 30-43.
17. Darius H., Schrör K. The action of flupirtine on prostaglandin formation and platelet aggregation in vitro. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 55-59.
18. Kolosov A., Goodchild C.S., Williams E.D., Cooke I. Flupirtine enhances the anti-hyperalgesic effects of morphine in a rat model of prostate bone metastasis. *Pain Med.* 2012; 13(11): 1444-1456.
19. Capuano A., De Corato A., Treglia M., Tringali G., Navarra P. Flupirtine antinociception in the rat orofacial formalin test: an analysis of combination therapies with morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 97(3): 544-550.
20. Goodchild C.S., Kolosov A., Tucker A.P., Cooke I. Combination therapy with flupirtine and opioid: studies in rat pain models. *Pain Med.* 2009; 9(7): 928-938.
21. Burgmaier G., Schönrock L.M., Kuhlmann T., Richter-Landsberg C. Association of increased bcl-2 expression with rescue from tumor necrosis factor-

alpha-induced cell death in the oligodendrocyte cell line OLN-93. *J Neurochem.* 2000; 75(6): 2270-2276.

22. Dhar S., Bitting R.L., Rylova S.N., Jansen P.J. Flupirtine blocks apoptosis in batten patient lymphoblasts and in human postmitotic CLN3- and CLN2-deficient neurons. *Ann Neurol.* 2002; 51(4): 448-66.

23. Dörr J., Roth K., Zurbuchen U., Deisz R. Tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing-ligand (TRAIL)-mediated death of neurons in living human brain tissue is inhibited by flupirtine-maleate. *J Neuroimmunol.* 2005; 167(1-2): 204-209.

24. Perovic S., Pialoglou P., Schröder H.C., Pergande G. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bcl-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect. *Eur J Pharmacol.* 1996; 317(1): 157-164.

25. Lorenz B., Schlüter T., Bohnensack R., Pergande G. Effect of flupirtine on cell death of human umbilical vein endothelial cells induced by reactive oxygen species. *Biochem Pharmacol.* 1998; 56(12): 1615-1624.

26. Gassen M., Lamensdorf I., Armony T., Finberg J.P. Attenuation of methamphetamine induced dopaminergic neurotoxicity by flupirtine: microdialysis study on dopamine release and free radical generation. *J Neural Transm.* 2003; 110(2): 171-182.

27. Rupalla K., Cao W., Kriegstein J. Flupirtine protects neurons against excitotoxic or ischemic damage and inhibits the increase in cytosolic Ca^{2+} concentration. *Eur J Pharmacol.* 1995; 294(2-3): 469-473.

28. Block F., Pergande G., Schwarz M. Flupirtine reduces functional deficits and neuronal damage after global ischemia in rats. *Brain Res.* 1997; 754(1-2): 279-284.

29. Müller W.E., Romero F.J., Perovic S., Pergande G. Protection of flupirtine on beta-amyloid-induced apoptosis in neuronal cells in vitro: prevention of amyloid-induced glutathione depletion. *J Neurochem.* 1997; 68(6): 2371-2377.

30. Gassen M., Pergande G., Youdim M.B. Antioxidant properties of the triaminopyridine, flupirtine. *Biochem Pharmacol.* 1998; 56(10): 1323-1329.
31. Fawcett R.J., Osborne N.N. Flupirtine attenuates sodium nitroprusside-induced damage to retinal photoreceptors, in situ. *Brain Res Bull.* 2007; 73(4-6): 278-288.
32. Wood J.P., Pergande G., Osborne N.N. Prevention of glutathione depletion-induced apoptosis in cultured human RPE cells by flupirtine. *Restor Neurol Neurosci.* 1998; 12(2-3): 119-25.
33. Nash M.S., Wood J.P., Melena J., Osborne N.N. Flupirtine ameliorates ischaemic-like death of rat retinal ganglion cells by preventing calcium influx. *Brain Res.* 2000; 856(1-2): 236-239.
34. Sittl R., Carr R.W., Fleckenstein J., Grafe P. Enhancement of axonal potassium conductance reduces nerve hyperexcitability in an in vitro model of oxaliplatin-induced acute neuropath. *Neurotoxicology.* 2010; 31(6): 694-700.
35. Perovic S., Pergande G., Ushijima H., Kelve M., Forrest J. Flupirtine partially prevents neuronal injury induced by prion protein fragment and lead acetate. *Neurodegeneration.* 1995; 4(4): 369-374.
36. Perovic S., Schröder H.C., Pergande G., Ushijima H. Effect of flupirtine on Bcl-2 and glutathione level in neuronal cells treated in vitro with the prion protein fragment (PrP106-126). *Exp Neurol.* 1997; 147(2): 518-524.
37. Schröder H.C., Müller W.E. Neuroprotective effect of flupirtine in prion disease. *Drugs Today (Barc).* 2002; 38(1): 49-58.
38. Sander S.E., Lemm C., Lange N., Hamann M. Retigabine, a K(V)7 (KCNQ) potassium channel opener, attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Richter A. Neuropharmacology.* 2012; 62(2): 1052-1061.
39. Harish S., Bhuvana K., Girish M., Kumar T.N. Flupirtine: Clinical pharmacology. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* 2012; 28: 172-177

40. Schwarz M., Nolden-Koch M., Purr J., Pergande G. Antiparkinsonian effect of flupirtine in monoamine-depleted rats. *J Neural Transm.* 1996; 103(5): 581-590.
41. Schmidt W.J., Schuster G., Wacker E., Pergande G. Antiparkinsonian and other motor effects of flupirtine alone and in combination with dopaminergic drugs. *Eur J Pharmacol.* 1997; 327(1): 1-9.
42. Yu F., Liu Y., Wang Y., Yin J. Protective effect of the KCNQ activator flupirtine on a model of repetitive febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2011; 97(1-2): 64-72.
43. Raol Y.H., Lapidés D.A., Keating J.G., Brooks-Kayal A.R. A KCNQ channel opener for experimental neonatal seizures and status epilepticus. *Ann Neurol.* 2009; 65(3): 326-336.
44. Mani B.K., Brueggemann L.I., Cribbs L.L., Byron K.L. Activation of vascular KCNQ (Kv7) potassium channels reverses spasmogen-induced constrictor responses in rat basilar artery. *Br J Pharmacol.* 2011; 164(2): 237-249.
45. Arznad Arzneimittel-Forschung. Drug Research. (Editio Cantor Verlag, Postfach 1255, W-7960 Aulendorf, Fed. Rep. Ger.). 1985; Iss 35: 30.
46. Engel J. 2-Amino-3-acylamino-6-benzylamino-pyridine-derivative having antiepileptic action US Patent № 4554281; 1985.
47. Fidahic M, Lozo Vukovac E, Balkowiec-Iskra E, Krnic D, Andric A, Margan Koletic Z, Puljak L. Signals from randomized clinical trials predicting hepatotoxicity of flupirtine: systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2025 Jul;81(7):1043-1054. doi: 10.1007/s00228-025-03840-8. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40268782.
48. Nickel B., Aledter A. Comparative physical dependence studies in rats with flupirtine and opiate receptor stimulating analgesics. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 41-43.

49. Nickel B., Borbe H.O., Szelenyi I. Investigations with the novel non-opioid analgesic flupirtine in regard to possible benzodiazepine-like abuse inducing potential. *Arzneimittelforschung*. 1999; 40(8): 905-908.

50. Obermeier K., Niebch G., Thiemer K. Pharmacokinetics and biotransformation of the analgesic flupirtine in the rat and dog. *Arzneimittelforschung*. 1985; 35(1): 60-67.