

Bengt Winblad, Каролінський інститут, Центр дослідження хвороби Альцгеймера, Швеція; **Mario Fioravanti**, Римський Університет La Sapienza, Італія; **Tomas Dolezal**, Університет Чарльза, Чеська Республіка; **Inara Logina**, Рижський Університет ім. Страдіня, Латвія; **Ivan Gospodinov Mivanov**, Університетська лікарня Св. Наума, Болгарія; **Dinu Cristian Popescu**, Клинічний реабілітаційний госпіталь, Румунія; **Alina Solomon**, Інститут клінічної медицини, Університет Куопіо, Фінляндія

Терапевтичне використання ніцерголіна

Синтез ніцерголіна – полусинтетического производного алкалоида спорыньи – датується концом 1960-х годов. Изначально ніцерголін, розроблений як вазотропний препарат, застосовувався в основному для лікування цереброваскулярних захворювань. Дальніші дослідження показали, що ніцерголін має широкий спектр впливу на судини, тромбоцити, метаболізм кліток, синаптичну пластичність нейронів. Це дозволило застосовувати препарат в комплексі лікувальних і реабілітаційних заходів у пацієнтів з деменцією різного походження (хвороба Альцгеймера, судинна деменція), мозговим інсультом, хворобою Паркінсона, вестибулярними порушеннями центрального генеза і др.

Механізми дії ніцерголіна

С метою вивчення механізму дії ніцерголіна було проведено велике число досліджень *in vitro* на тваринах. Препарат характеризується високою ступенню спорідненості з α_1 -адренорецепторами і рецепторами серотоніну 5-HT 1A, середньої ступенню спорідненості з α_2 -адренорецепторами і рецепторами 5-HT 2A, а також низкою або незначительною ступенню спорідненості з дофаміновими рецепторами D₂ і D₁, як і з мускариновими рецепторами M₁ і M₂. Ніцерголін продемонстрував здатність посилювати обмін катехоламінів (норадреналіну і дофаміну) в деяких областях головного мозку мишей, а також надавати антисеротонінове вплив. Ізначально препарат розроблявся як антагоніст α_1 -адренорецепторів, який розширює кровоносні судини, зменшує опірність судин і посилює приток крові. Дослідження показали, що ніцерголін знижує цереброваскулярний опірність сонної артерії і вертебро-базиллярної системи у мишей поряд з системним зниженням тиску, а також змінює церебральну циркуляцію крові і усвоєння глюкози у мишей. Крім того, цей препарат інгібує агрегацію тромбоцитів у людей.

Також ніцерголін впливає на рівень перетворення нейронних сигналів, оскільки він стимулює фосфорилізуючий шлях і транслокацію протеїнкінази C α і β в певних областях головного мозку мишей. Це може мати велике значення, приймаючи во увагу участь протеїнкінази C в синаптичній пластичності і стимуляції неамілоїдогенної білкової продукції з допомогою впливу α -секретазу білка-предшественника амілоїда.

Крім того, ніцерголіну присуще нейротрофічне вплив, оскільки він здатний посилювати фактор росту нервових кліток (NGF) в фронтальній області мозку зрілих особей мишей. Ці властивості, як і нейропротекторні і антиоксидантні ефекти препарату, можуть запобігати втраті холінергічних нейронів.

Ніцерголін також покращує церебральний метаболізм, стимулюючи захоп і послідовну утилізацію глюкози і кисню, що було підтверджено спектроскопією екстрактів мозку мишей. Ноотропне і антиамнезічне вплив ніцерголіна було підтверджено дослідженнями на тваринних моделях з використанням препаратів, що викликають ішемію і амнезію.

Ефективність ніцерголіна при деменції

Метааналіз 11 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, проведених авторами Cochrane Collaboration в 2001 г. (M. Fioravanti, L. Flicker), оцінив зміну симптомів у похилих пацієнтів з деменцією від легкої до середньої ступеню тяжкості, які отримували ніцерголін по 30–60 мг/сут від 1 міс до 2 лет. Препарат позитивно вплив на когнітивні здатності і поведінку, що

підтверджувалося покращенням показателів за шкалою загального клінічного враження (CGI), причому результати були порівнянними з усіма дослідженнями. Терапевтичний ефект ніцерголіна проявлявся вже через 2 міс лікування, однак суттєві результати в стосовно поведінкових симптомів по шкалі Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) досягалися через 6 або 12 мес. По критеріям оцінки MMSE (міні-анкета оцінки когнітивних функцій) ніцерголін також перевищував контрольний препарат стосовно покращення когнітивних здатностей через 6 і 12 мес. В той же час по шкалі ADAS (ADAS cognitive subscale), оцінюючої виключно стан пацієнтів з хворобою Альцгеймера, не було показано достовірного покращення, викликаного застосуванням ніцерголіну на протязі 6 і 12 мес, хоча тенденція до покращення загального результату на фоні лікування відзначалася: зважене середнє відхилення (WMD) 1,25; $p=0,3$.

Два подвійних сліпих рандомізованих дослідження цілеспрямовано оцінювали ефективність ніцерголіну у пацієнтів похилого віку з можливою хворобою Альцгеймера. В дослідженні, проведеному в США з участю 150 пацієнтів (T.H. Crook, 1997), а також європейському багатоцентровому дослідженні з участю 346 пацієнтів з хворобою Альцгеймера від легкої до середньої ступеню тяжкості (B. Winblad et al., 2001) використовували шкалу ADAS для оцінки впливу 6-місячного лікування ніцерголіном (30 мг 2 рази в день) на когнітивні і некогнітивні функції. Після 6-місячного лікування в рамках європейського дослідження когнітивні функції пацієнтів в групі ніцерголіну достовірно покращилися порівняно з групою плацебо ($p<0,05$). В американському дослідженні поступове зниження середнього значення по шкалі ADAS-cog (тобто клінічне покращення) відзначалося на протязі всього періоду спостереження в групі лікування ніцерголіном (-0,3 після 3 мес і -1,1 після 6 мес), в той час як аналогічне значення в групі плацебо стабільно зростало.

Відкрите дослідження з участю 10 488 пацієнтів з цереброваскулярною хворобою і погіршеннями пам'яті (P. Boulu, 1990) підтвердило позитивний ефект ніцерголіну (30 мг 3 рази в день) на когнітивні здатності (пам'ять, увага, міжличні стосунки). В цьому дослідженні суттєвий вплив ніцерголіну на функцію пам'яті було відзначено вже після першого місяця лікування.

Довготривалий прийом ніцерголіну був оцінений в подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні G. Nappi і соавт. (1997) з участю 108 пацієнтів з деменцією від легкої до середньої ступеню тяжкості (хвороба Альцгеймера, мультиінфарктна деменція або змішана деменція). Лікування ніцерголіном забезпечило прогресивні і більш високі результати порівняно з плацебо. Через 12 мес середнє значення по шкалі SCAG

змінювалося на -8% і +9% відповідно для груп ніцерголіну і плацебо. Крім того, суттєві відмінності відзначалися між групами лікування по всім параметрам шкали SCAG (крім показателя «афективні розлади»). Не було виявлено погіршення середнього показателя по шкалі MMSE у пацієнтів, що отримували лікування ніцерголіном (+0,1%), порівняно з групою плацебо (-12,9%; $p<0,01$). Після 12 мес спостереження в даному дослідженні відзначалися суттєві відмінності між групами порівняно з результатами менш тривалих досліджень (W.M. Negtmann, 1997; B. Saletu, 1995). Стан 53% пацієнтів, що отримували ніцерголін, оцінювали як суттєво покращений і 12% – як погіршений, в той час як стан 32% пацієнтів в групі плацебо погіршився, і тільки у 10% пацієнтів – покращився.

Хвороба Паркінсона

Оскільки погіршення когнітивних здатностей відзначається також при хворобі Паркінсона, ефективність ніцерголіну була оцінена і при цьому захворюванні. Многоцентрове подвійне сліпое рандомізоване клінічне дослідження з участю 117 пацієнтів з хворобою Паркінсона, які отримували монотерапію леводопою або інгібіторами ДОФА-декарбоксилази, показало, що при застосуванні ніцерголіну (30 мг 2 рази в день) на протязі 3 мес покращувалися когнітивні, афективні і поведінкові профілі пацієнтів (N. Martucci, 1989).

Реабілітація після ішемічного інсульту

Виявлення в результаті дослідження *in vitro* антиоксидантного впливу ніцерголіну стало причиною інтересу до потенційних захисних властивостей цього препарату при гострій і хронічній гіпоксії/ішемії мозку. Ніцерголін також вважається ноотропним препаратом, який посилює вплив реабілітаційних заходів при інсульті. В ході подвійного сліпого рандомізованого дослідження ефективність ніцерголіну в дозі 60 мг/сут при реабілітації 30 пацієнтів з гострими або хронічними ішемічними порушеннями була оцінена після 6-місячного лікування (O. Elwan, 1995). Продемонстровано покращення психічного стану і моторних функцій у цих пацієнтів, що було підтверджено зміною середнього значення по шкалі SCAG з 30,03 до 28,1 ($p<0,01$), а також суттєвими скороченнями середнього латентного періоду P300 і часу реакції (від 349,03 до 340,37 мс і від 594,60 до 556,93 мс відповідно).

Ніцерголін також може розглядатися як допоміжна терапія в час реабілітаційного періоду для прискорення відновлення пацієнтів з одностороннім паралічем. Комбінована терапія з використанням ніцерголіну здатна покращувати якість життя таких пацієнтів (R. Novellini, 1989; N. Kohashi, 1997).

Крім того, ніцерголін може застосовуватися як додаткова терапія для пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, які страждають від безсоння або інших симптомів психічних розладів (Y. Kamizaki, 2004; T. Katsumata, 2006). При лікуванні 87 пацієнтів ніцерголіном в дозі 15 мг/день на протязі 8 нед в подвійному сліпому дослідженні (T. Katsumata і соавт., 2006) досягнуто 29,9% покращення (порівняно з 9,4% в групі плацебо) в стосовно волевих здатностей і розладів спонтанності як наслідків інсульту.

Депресія

Косвенне доказательство потенційно сприятливого впливу ніцерголіну при депресії було отримано в уже згаданих дослідженнях по впливу ніцерголіну у пацієнтів з деменцією. B. Winblad і соавт. (2001) при визначенні потреби в призначенні психотропних препаратів (антипсихотических, анксиолітиків, гіпнотиків і антидепресантів) відзначили, що частота приєму психотропних препаратів за останні 6 мес залишалася незмінною в групі плацебо, однак скоротилася з 21 до 12% в групі ніцерголіну. В дослідженні G. Nappi і соавт. (1997) загальне значення по Hamilton Depression Reporting Scale (HDRS) незначительно покращилося після 12 мес прийому ніцерголіну у пацієнтів, у яких не було депресії, однак була деменція. Згідно з мнением авторів це покращення дозволяє передбачати, що ніцерголін покращує загальне настрій. Являється ли цей ефект прямим чи ні він пов'язаний з позитивним впливом на когнітивні здатності або соматичні симптоми (які впливають на значення по шкалі HDRS), потребує подальшого роз'яснення.

Порушення рівноваги центрального генеза

В багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні з участю 89 пацієнтів похилого віку з симптомами порушення рівноваги центрального генеза ніцерголін призначався по 30 мг 2 рази в день на протязі 3 мес (G. Felisati, 2002). Середні загальні значення по шкалам Dizziness Assessment Rating Scale (DARS) і Dizziness Handicap Inventory (DHI), які вимірюють вираженість симптомів і якість життя, суттєво покращилися порівняно з значеннями на момент початку дослідження (57,2 проти 27,0% в групі плацебо по DARS і 44,4 проти 13,2% відповідно по DHI). Незважаючи на те, що показателі контрольної групи також покращилися, ефект ніцерголіну суттєво перевищував ефект плацебо з перших місяців лікування.

Відкрите дослідження з участю більш 3000 пацієнтів з вестибулярними порушеннями (G. Felisati, 2004) продемонструвало схожі значення ефективності ніцерголіну. При використанні шкали DARS для вимірювання інтенсивності головокружіння середнє скорочення загального значення знаходилося в межах від 57 до 78%, і частіше покращення відзначалися з першого до останнього етапу дослідження.

Therapeutic Use of Nicergoline. Clin. Drug. Invest. 2008; 28(9): 533-552

Переклад надруковано в скороченні.