

Терапевтическое применение ницерголина — одним оружием по многим мишеням

Ницерголин представляет собой полусинтетическое производное алкалоида спорыньи (*Claviceps purpurea*), состоящее из 5-бромоникотиновой кислоты, этерифицированной эрголином. Препарат синтезирован в конце 1960-х гг. и уже в 1972 г. одобрен к применению как лекарственное средство. В настоящее время ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах мира.

О мощном воздействии алкалоидов спорыньи на человеческий организм стало известно еще в XVII в., когда была установлена взаимосвязь между употреблением в пищу хлеба из муки из зараженных спорыньей злаков и загадочными эпидемиями так называемого антониева огня (эрготизма). Регулярное поступление в организм больших доз алкалоидов приводило к постоянному пищевому отравлению, которое вызывало серьезные нарушения в организме. В Средние века эта проблема была достаточно распространенной, а симптомы заболевания настолько впечатляли, что лечением эрготизма занимался специально основанный монашеский орден Святого Антония. Помощь членов ордена пораженным загадочной болезнью оказывалась эффективной только благодаря тому, что в монастырях накапливались значительные запасы зерна хорошего качества, которым и кормили больных.

Обнаружение причины эрготизма не только позволило предотвратить возникновение эпидемий, но и сделало спорынью объектом пристального изучения. Со временем было обнаружено, что склеротий гриба содержит большое количество биологически активных веществ, многие из которых могут быть использованы в лечении ряда заболеваний. Сегодня алкалоиды спорыньи и их модифицированные производные занимают важное место в фармацевтической промышленности: их применяют в качестве фармакологических средств различного назначения и механизма действия. Поскольку полный синтез эргоалкалоидов с экономической точки зрения все еще не реален, данные вещества получают из склеротиев спорыньи *Claviceps purpurea*, искусственно культивируемых на ржи.

В настоящее время одним из наиболее востребованных лекарственных препаратов, созданных на основе алкалоидов спорыньи, является ницерголин. Изначально ницерголин разрабатывался как вазоактивное средство, предназначенное для лечения цереброваскулярных заболеваний. Так, содержащийся в составе действующего вещества остаток никотиновой кислоты оказывает прямое миотропное спазмолитическое воздействие на оболочку резистивных сосудов и повышает их проницаемость для глюкозы (нивелируя противоположный эффект эрголинового кольца), что наиболее ярко проявляется в отношении сосудов головного мозга и конечностей. В результате по влиянию на церебральное кровообращение и метаболизм данный препарат превышает эффективность многих лекарственных средств, используемых для лечения больных с недостаточностью мозгового кровообращения [1]. Таким образом, ницерголин успешно применяется в терапии церебрального артериосклероза, инсульта, тромбоза, эмболии, транзиторной церебральной ишемии и мигрени [3, 4].

Вместе с тем в процессе масштабных клинических исследований был обнаружен ряд дополнительных эффектов ницерголина. При этом действие препарата проявлялось одновременно на сосудистом, тромбоцитарном и нейронном уровнях с вовлечением разных клеточных и молекулярных механизмов.

На сегодняшний день известны следующие эффекты ницерголина:

- **вазоактивный** (спазмолитическая активность, особенно в отношении периферических сосудов и сосудов головного мозга; улучшение почечного и легочного кровотока, профилактика ишемии, снижение артериального давления при артериальной гипертензии) [13];

- **ноотропный** (устранение когнитивных, аффективных, поведенческих и соматических расстройств, нормализация биоэлектрической активности головного мозга);

- **полинейромедиаторный** (α -адреноблокирующее действие, улучшение холинергической функции при старении, повышение обмена дофамина, улучшение нейротрансмиссии);

- **нейропротекторный** (антиоксидантное действие при оксидантном стрессе, защита при аноксии и гипоксии, предупреждение нейронального апоптоза, стимуляция синтеза фактора роста нервов) [15];

- **метаболический** (усиление церебрального метаболизма и потребления глюкозы мозгом, повышение синтеза белков и нуклеиновых кислот, нормализация уровня магния, а также кальциевого обмена в мозге и мягких тканях) [17];

- **антиагрегантный** (ингибирование агрегации тромбоцитов, эритроцитов, улучшение реологических функций крови и микроциркуляции) [8].

Подробное изучение проявляемых эффектов позволило рекомендовать ницерголин к использованию в терапии различных заболеваний. На данном этапе спектр показаний к применению ницерголина впечатляет: препарат используется для лечения болезни Альцгеймера, васкулярной деменции, периферических сосудистых патологий (органической и функциональной артериопатии конечностей, синдрома Рейно, хориоретинальных расстройств), а также вестибулярных нарушений центрального генеза и нарушений слуха. Кроме того, в ряде случаев препарат назначают при глаукоме, болезни Паркинсона, лейкоареозе, кожном зуде. Известны положительные результаты лечения ницерголином больных энцефалопатией, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения вследствие чернобыльской катастрофы [5]. Ницерголин также успешно применяется в комплексном лечении гипертонической болезни [13].

По данным ряда авторов, это вещество обладает антиагрегантными свойствами, сопоставимыми с таковыми пентоксифиллина у больных бронхиальной астмой [6]. Он ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов адреналином и другими агентами [16]. Таким образом, ницерголин оказывает вазоактивный, ноотропный, вегетостабилизирующий, полинейромедиаторный, нейропротекторный, метаболический и психотропный эффекты. Применяется в дозах 30–60 мг/сут; установлено, что наиболее выраженный ноотропный эффект ницерголин проявляет в дозе 60 мг/сут. При этом в случае соблюдения правил приема препарата не наблюдается выраженных побочных эффектов.

Несмотря на большой опыт применения, можно предполагать, что не все возможности ницерголина изучены в полной мере. Потенциально назначение данного препарата может быть перспективным и при других патологиях. Хотя ницерголин активно используется в фармакотерапии в течение последних 35 лет, все еще не проведено исследования, объединяющего информацию о механизме действия, фармакокинетики и переносимости ницерголина при всех перечисленных заболеваниях. Остановимся подробнее на отдельных эффектах применения ницерголина в клинической практике.

Как уже было сказано выше, данный препарат создавался для терапии цереброваскулярных заболеваний. Так, комплексное лечение больных с патологией сосудов головного мозга предусматривает применение препаратов,

избирательно улучшающих мозговую кровоток и реологические свойства крови, оказывающих ноотропное воздействие, способствующих активации нейрометаболизма. Обладая перечисленными качествами, ницерголин в настоящее время считается одним из самых эффективных ноотропных препаратов, усиливающих действие реабилитационных мероприятий при инсульте [3]. Кроме того, за счет воздействия на агрегацию тромбоцитов и эластичность эритроцитов ницерголин может применяться в качестве профилактического средства при тромбоэмболических расстройствах.

В ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования показано, что при реабилитации пациентов с острыми или хроническими ишемическими нарушениями прием ницерголина в дозе 60 мг/сут в течение 6 мес приводит к улучшению показателей восстановления моторных функций, а также психического состояния [11]. Известен положительный эффект ницерголина в качестве вспомогательной терапии во время реабилитационного периода при инсульте у пациентов с односторонним параличом [18]. В данном случае прием препарата способствует ускорению физического и психического выздоровления, приводит к улучшению качества жизни пациентов. Также дополнительное назначение ницерголина целесообразно у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, сопровождающимися бессонницей, другими симптомами психических расстройств. В отношении отклонений волевых способностей в постинсультный период при приеме препарата в дозе 15 мг/сут на протяжении 8 нед достигалось улучшение на 29,9% по сравнению с 9,4% в группе плацебо [14].

Отдельно следует подчеркнуть, что продолжительность терапии ницерголином в постинсультный период является важным аспектом лечения, причем независимо от наличия или отсутствия симптомов. Это подтвердил опрос 50 пациентов, перенесших церебральный инфаркт и завершивших длительную терапию ницерголином. Так, во всех случаях после 3 и более лет приема ницерголина в дозе 15 мг/день симптомы не проявлялись, однако через 3 мес после прекращения применения препарата отмечалось возобновление симптоматики. Дальнейшее обследование показало, что возвращение симптомов сопровождалось ухудшением данных электроэнцефалограммы. Впоследствии у 65% пациентов, которые возобновили прием препарата, результаты электроэнцефалографии улучшились.

Немаловажным аспектом применения ницерголина является терапия деменций различной этиологии, в том числе развивающихся на фоне инсульта. Несмотря на то что точный механизм действия данного препарата при лечении деменции до сих пор не изучен, многие его свойства (в частности, усиление церебрального кровотока) могут способствовать улучшению состояния больного. Рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 60 пациентов с церебральным инфарктом, получавшие лечение ницерголином (10 мг 3 раза в день) на протяжении 3 мес, выявило явное улучшение когнитивных способностей и повышение скорости кровотока в средней и передней артериях головного мозга. Однако не исключаются и другие механизмы действия препарата [10].

В двойном слепом исследовании клинической эффективности ницерголина после 6- и 12-месячного приема препарата у пациентов с болезнью Альцгеймера было зафиксировано улучшение интеллектуально-мнестических функций и способностей к самообслуживанию и повседневной деятельности [9]. В этом исследовании, помимо прочего, в очередной раз подтверждено, что препарат не вызывает серьезных побочных эффектов при применении в дозе от 30 до 60 мг в день,

однако гипотония является противопоказанием к его назначению. Авторы исследования связывают терапевтическое действие ницерголина при болезни Альцгеймера с его способностью увеличивать мозговой кровоток и улучшать церебральный энергетический метаболизм.

Показательным в этом отношении является метаанализ 11 двойных слепых плацебо контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенный Cochrane Collaboration в 2001 г. В нем оценивалось изменение симптомов у пожилых пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести, которые получали ницерголин по 30–60 мг/сут в период от 1 мес до 2 лет. Установлено положительное влияние ницерголина на когнитивные способности и поведение, причем результаты были сопоставимыми во всех исследованиях. Терапевтический эффект данного препарата проявлялся уже через 2 мес лечения, хотя существенные результаты в отношении поведенческих симптомов были достигнуты только через 6 или 12 мес. В отношении влияния на улучшение когнитивных способностей зафиксировано явное преимущество ницерголина по сравнению с контрольным препаратом. Данные 4 из 11 приведенных исследований также четко подтверждают улучшение когнитивных способностей при использовании ницерголина в дозе 60 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с деменцией различной этиологии, в том числе с болезнью Альцгеймера [21].

Целенаправленное изучение эффективности ницерголина у 150 пациентов пожилого возраста с возможной болезнью Альцгеймера проводилось в США. Полученные данные показали, что число пациентов, состояние которых достоверно улучшилось, было несколько больше в группе ницерголина по сравнению с группой плацебо.

Длительный эффект ницерголина оценивался в двойном слепом многоцентровом исследовании с участием 108 пациентов, страдающих деменцией легкой и средней степени тяжести. В результате после 12 мес наблюдения отмечены существенные различия между группами, принимавшими препарат и плацебо. Так, 53% пациентов, принимавших ницерголин, отметили значительное улучшение состояния, и лишь 12% жаловались на некоторое ухудшение. В то же время в группе плацебо лишь 10% пациентов отметили улучшение самочувствия, а 32% — ухудшение. Оценка эффективности более длительного лечения ницерголином позволила выявить определенные его преимущества у пациентов с расстройствами когнитивных способностей и пресенильной болезнью Альцгеймера (в частности, у ряда больных улучшалась электрофизиологическая активность мозга) [21].

Поскольку когнитивные нарушения проявляются также у пациентов с болезнью Паркинсона, открываются возможности для применения ницерголина у данной категории больных. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с участием 117 пациентов, страдающих указанной патологией, показало, что применение ницерголина в дозе 30 мг 3 раза в день на протяжении 3 мес параллельно с основной терапией леводопой приводит к более выраженному улучшению когнитивных, аффективных и поведенческих профилей пациентов [18].

Распространенным и существенным нейропсихиатрическим осложнением после инсульта является депрессия. Известно, что прогрессирование церебральных сосудистых расстройств даже на начальных этапах хронической ишемии головного мозга ведет к умеренным интеллектуально-мнестическим расстройствам, в том числе депрессии, развитие которой может оказывать негативное влияние на функциональный исход и выживаемость больных [2]. В ряде исследований убедительно подтверждена эффективность

ницерголина в лечении депрессии васкулярного генеза с параллельным улучшением когнитивных функций. Также зафиксирован отдельный случай активности этого препарата в отношении возрастной депрессии при приеме в дозе 15 мг/сут параллельно с терапией селективным ингибитором обратного захвата серотонина. Снижение выраженности симптомов в этом случае сопровождалось незначительным увеличением церебрального кровотока.

Непрямые доказательства возможного положительного воздействия ницерголина в отношении проявлений депрессии получены в результате двойного слепого рандомизированного клинического исследования, посвященного определению потребности в назначении психотропных препаратов пациентам с деменцией, которые в ходе этого исследования принимали либо ницерголин, либо плацебо [10]. В данном исследовании отмечено, что в группе активной терапии частота приема психотропных препаратов ощутимо сократилась через 6 мес (с 21 до 12%), тогда как в группе плацебо она осталась неизменной. Исследователи предполагают, что подобное влияние ницерголина на симптомы депрессии может быть связано со стимуляцией церебрального кровотока, метаболизма, а также с улучшением передачи нервных импульсов.

Значительный интерес представляет рассмотрение эффективности ницерголина в лечении нарушений равновесия центрального генеза. Как известно, связанные с ЦНС хронические вестибулярные расстройства могут иметь различное происхождение, в том числе обусловленное нарушением нейронных функций или сосудистой патологией. По статистике, в мировой популяции около 3,5% взрослых постоянно страдают головокружениями, а это может провоцировать падения и переломы, особенно у пожилых людей, страдающих остеопорозом. Ряд научных данных свидетельствует о том, что назначение ницерголина в данном случае оправдано и может привести к купированию симптомов.

Показательным в этом отношении является многоцентровое плацебо контролируемое исследование с участием 89 пациентов в возрасте 50-85 лет, страдающих нарушениями равновесия центрального генеза, которые получали ницерголин в течение 3 мес по 30 мг 3 раза в день [12]. В результате терапии состояние больных существенно улучшилось, причем эффект ницерголина значительно превышал таковой у плацебо с первых месяцев лечения. При этом наблюдаемые улучшения равномерно распределялись по трем областям шкалы самооценки Dizziness Handicap Inventory, представляющим функциональные, эмоциональные и физические аспекты симптомокомплекса. Следует особо отметить, что по сравнению с группой плацебо в группе ницерголина большее число пациентов отмечали улучшение состояния более чем на 50%. Похожий эффект препарата проявлялся и в открытом исследовании с участием более 3 тыс. пациентов, страдающих вестибулярными расстройствами.

Интересны также результаты изучения эффективности ницерголина в лечении больных с острой и хронической нейросенсорной тугоухостью. Причинами острой нейросенсорной тугоухости в исследовании явились акустическая травма и баротравма, при хронической форме заболевания нарушения слуха объяснялись снижением кровоснабжения вследствие атеросклероза. Наиболее неблагоприятной причиной в данном случае является сочетание атеросклероза и гипертонической болезни, что приводит к вторичным нарушениям микроциркуляции и может быть одной из частых причин нейросенсорной тугоухости у пациентов независимо от возраста [19].

В исследовании показано, что терапия ницерголином приводила к улучшению слуха у 75% больных; случаев ухудшения состояния после курса лечения не выявлено. Результаты исследований свидетельствуют о максимальной терапевтической эффективности препарата в высоких дозах (30-60 мг/сут) у больных с нейросенсорной тугоухостью. При этом монотерапия ницерголином у пациентов с хронической формой заболевания оказалась значительно

эффективнее, чем комплексное сосудисто-ноотропное лечение. Это свидетельствует также о высокой фармакоэкономической значимости препарата. Отсутствие серьезных побочных эффектов при проведении курса лечения в высоких дозах (30-60 мг/сут) позволяет применять его у пациентов с хронической формой заболевания амбулаторно либо в условиях дневного стационара [7].

Литература

1. Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М., 1997.
2. Вейн А.М. и соавт. Депрессия в неврологической практике. — М. — 2002. — 157 с.
3. Виленский Б.С. Инсульт. — СПб., 1995.
4. Виничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. — К.: Наукова думка, 1999.
5. Логановский К.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты психиатрических последствий чернобыльской катастрофы // Социальная и клиническая психиатрия. — 1999. — 1: 5-17.
6. Сидорова Л.Д., Домникова Н.П., Логвиненко А.С. Ингибиторы агрегации тромбоцитов в комплексном

лечении бронхиальной астмы // Клиническая медицина, 1991; 69 (11): 47-9.

7. Шербуд В.И., Головки В.В., Антоненко А.Э. Использование сермиона в лечении больных с нейросенсорной тугоухостью // Украинский медицинский часопис. — № 5 (13), IX-X, 1999 г.
8. Щербатий А.А., Коркушко О.О., Чуприна Г.М. Нові підходи до лікування початкових проявів недостатності кровообігу головного мозку // Лікарська справа. — 2000. — № 1. — С. 70-73.
9. Battaglia A., Annoni K., Pampana F. et al. Eur Neuropsychopharmacol 1995; 5 (3): 383.
10. Battaglia A., Broni G., Ardia A., Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study // J. Am. Geriatr. Soc., 1989; 37 (4): 295-302.
11. Elwan O., et al: Journal of International Medical Research, vol. 23 (3), pp.154-166, 1995.
12. Felisati G., Battaglia A., Papini M.G., Rossini B.M., Pignataro O. (2002) Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study.
13. Forette F., XVarin D., Henry J.F., Hervy M.P. Traitment de l'hypertension arterielle du sujet age par un alphablocant: la nicergoline // Nouv. Presse Med., 1980; 9 (48): 3685-8.
14. Katsumata T., Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. Nippon Rinsho. 2006; 64 Suppl 8:81-4.
15. Ladurner G., Erhart P., Erhart C., Scheiber V. (1991)

Therapy of organic brain syndrome winy nicergoline given once a day. Wien Klin Wochenschr. 103(1): 8-14.

16. Lanza F., Cazenave J.P., Beretz A., Sutler-Bay A., Kretz J.G., Kiény R. Potentiation by adrenaline of human platelet activation and the inhibition by the alpha-adrenergic antagonist nicergoline of platelet adhesion, secretion and aggregation // Agents-Actions, 1986; 18 (5-6): 586-95.
17. Le Poncin-Lafite M., Grosdemonge C., Duferte D. et al. (1984) Simultaneous study of haemodynamic, metabolic and behavioral sequelae in a model of cerebral ischemia in aged rats: effects of nicergoline. Gerontol, 30: 109-119.
18. Riederer P., Laux G., Poldinger W. Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch: Band 5: Parkinsonmittel Und Antidementiva. — 1992. — 827.
19. Plath P. Schwerhörigkeit bei Herz-Kreislauferkrankungen. Laringol., Rhinol. — 1977. — 56(4): 334-338.
20. Schonenberger F. Clinical study on nicergoline in peripheral arteriopathies. Farmaco [Prat] 1976 Nov; 31 (11): 561-7.
21. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // CNS Drugs. — 2000. — V. 14. — P. 267-287.

Підготувала Катерина Котенко



Серголин

НИЦЕРГОЛИН

ПОМНИ О ПРОШЛОМ! ЗАЩИТИ БУДУЩЕЕ!

- улучшает мозговой кровоток и реологические свойства крови
- оказывает ноотропное действие
- способствует активации нейрометаболизма

ЛУЧШАЯ ЦЕНА!

Представительство в Украине
«Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.»
02021, г. Киев, пр-т Бажана, 12-А, 8-й этаж
www.teva.ua