

ЗАСТОСУВАННЯ НІЦЕРГОЛІНУ в практиці невролога

Ніцерголін належить до речовин групи периферичних вазодилаторів, які застосовують для лікування гострих та хронічних порушень цереброваскулярного метаболізму внаслідок атеросклерозу, тромбозу та емболії церебральних судин, транзиторних порушень церебрального кровообігу (транзиторні ішемічні атаки), гострих та хронічних периферичних васкулярних метаболічних розладів (органічні та функціональні захворювання артерій кінцівок, хвороба Рейно та інші синдроми, що асоціюються з порушенням кровообігу); головного болю; як додаткову терапію при артеріальній гіпертензії.

Фармакологічні властивості

Ніцерголін є похідним ерголіну з α_1 -адренергічною блокуючою активністю, коли його застосовують парентерально. Після перорального вживання ніцерголін піддається швидкому й екстенсивному метаболізму з утворенням низки метаболітів, за допомогою яких також спостерігається активність на різних рівнях центральної нервової системи.

При пероральному прийомі ніцерголін проявляє численні нейрофармакологічні ефекти: він не тільки підвищує надходження та споживання глюкози в мозку, підсилює біосинтез білка та нуклеїнових кислот, але також чинить вплив на різні нейротрансмітерні системи.

Вказаний препарат покращує церебральні холінергічні функції у зрілих тварин. Тривале застосування ніцерголіну в старих щурів перешкоджало пов'язаному з віком зниженню рівня ацетилхоліну (у корі та в смугастому тілі), а також зменшувало його вивільнення (у гіпокампі) в умовах *in vivo*. Після тривалого перорального прийому зазначеного засобу також відзначалося підвищення активності холін-ацетилтрансферази та щільності мускаринових рецепторів. До того ж як у дослідженнях *in vitro*, так *in vivo* ніцерголін істотно знижував активність ацетилхолінестерази. У цих експериментальних випробуваннях нейрохімічні ефекти спостерігалися одночасно зі стійким поліпшенням поведінкових реакцій, наприклад у тесті з лабіринтом, у зрілих тварин, яким застосовували ніцерголін протягом тривалого часу, констатували розвиток реакцій, схожих на реакції у молодих тварин.

Під час прийому ніцерголіну також вдалося зменшити у тварин прояви недостатності когнітивної функції, яка була індукована кількома агентами (гіпоксією, електроконвульсивною терапією (ЕКТ), скополамином). Пероральне застосування вказаного препарату в низьких дозах збільшує обмін дофаміну в зрілих тварин, зокрема в мезолімбичній ділянці, ймовірно, шляхом модуляції дофамінергічних рецепторів. Ніцерголін покращує механізми міжклітинної передачі сигналів у зрілих тварин. Як після одноразового, так і тривалого перорального застосування препарату спостерігалось підвищення обміну базального та агоністчутливого фосфоінозитиду. Ніцерголін також підвищує активність і перенесення до ділянки мембрани кальційзалежних ізоформ протеїнкінази С. Ці ферменти беруть участь у механізмі

секреції розчинного амілоїдного попередника протеїну, що призводить до посилення його вивільнення і зниження продукції патологічного бета-амілоїду, що було продемонстровано на культурі людської нейробластими.

Завдяки своєму антиоксидантному ефекту та здатності активізувати ферменти детоксикації ніцерголін попереджає загибель нервових клітин, внаслідок оксидантного стресу, а також попереджує виникнення апоптозу в *in vitro* та *in vivo* експериментальних моделях. Вказаний препарат послаблює вікове зменшення експресії мРНК нейрональної синтази оксиду азоту, що також може чинити вплив на поліпшення когнітивної функції.

Фармакодинамічні дослідження у людини з використанням комп'ютеризованих методик зняття електроенцефалографії (ЕЕГ) було проведено за участю добровольців молодого та літнього віку, а також пацієнтів літнього віку з когнітивними розладами. Ніцерголін справляв нормалізуючу дію на результати ЕЕГ в осіб літнього віку та дорослих молодого віку при гіпоксії, підвищуючи α - та β -активність, а також знижуючи δ - та θ -активність. Позитивні зміни щодо викликаного потенціалу та відповіді на подразнення були зареєстровані в пацієнтів із деменцією легкого або помірного ступенів різної етіології (внаслідок хвороби Альцгеймера та мультиінфарктної деменції); після довготривалого лікування ніцерголіном (2–6 місяців) ці зміни корелюють із покращенням клінічних симптомів.

Виходячи із зазначеного вище, очевидно, що ніцерголін діє шляхом модулювання широкого спектра клітинних і молекулярних механізмів, залучених до патофізіології деменції.

У подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях брали участь більш ніж 1500 осіб із деменцією (типу Альцгеймера, судинного та змішаного типів), які отримували ніцерголін у дозі 60 мг на добу або плацебо. Після довготривалого лікування ніцерголіном спостерігалось безперервне зменшення когнітивних розладів та порушень поведінки, пов'язаних із деменцією. Зміни можна було помітити через 2 місяці лікування, і вони утримувалися протягом року після його початку.

Так після введення 2 мг H^3 -ніцерголіну трьом здоровим пацієнтам шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю приблизно 10 хвилин ніцерголін піддавався швидкому гідролізу ефірного зв'язку з утворенням метаболіту 1-метил-10-метоксидигідролізергола (MMDL). Унаслідок подальшої втрати метильної групи в положенні 1 структури ерголіну утворюється основний метаболіт – 10-метоксидигідролізергол (MDL). Незмінений ніцерголін визначався у всіх трьох пацієнтів протягом періоду до 90 хв після інфузії з середніми рівнями в плазмі крові близько 4,5 нг/мл через 20 хв із наступним швидким зниженням, пов'язаним із періодом напіввиведення до 30 хв. Максимальна концентрація MMDL відзначалася вже через 20 хв після введення препарату, а його рівні швидко знижувались упродовж періоду до 8 годин. Максимальна концентрація MDL становила близько 2,2 нг/мл через 4 години після завершення інфузії з подальшою більш повільною фазою

зниження, ніж така MMDL. Приблизно 50 та 10% введеної радіоактивної речовини виводилося з сечею протягом 4 днів та з фекаліями — 7 днів відповідно.

Режим дозування

Рекомендована доза ніцерголіну становить 2–4 мг двічі на добу, що вводиться внутрішньом'язово; 4–8 мг — внутрішньовенно у 100 мл фізіологічного розчину хлориду натрію або 5% розчину глюкози раз на добу.

У разі потреби можливе повторне введення такої самої кількості протягом доби. Тривалість лікування, доза та шлях уведення залежать від вираженості клінічних проявів захворювання. Доцільно у деяких випадках починати лікування з прийому препарату парентерально і потім перейти на пероральний.

Побічні реакції

При вживанні ніцерголіну побічні реакції відмічаються досить рідко і можуть проявлятися у вигляді сухості у роті, запору, нудоти, діареї та інших типових небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням похідних ріжків. Під час клінічних досліджень спостерігалось підвищення рівня сечової кислоти в крові, що не залежало ні від призначеної дози, ні від тривалості лікування.

Незважаючи на те, що ніцерголін має судинорозширювальні властивості, після його перорального прийому не спостежуються зміни систолічного і діастолічного артеріального тиску, або вони мінімальні й суттєво не відрізняються від тих, які зумовлені прийомом плацебо.

Припинення лікування через виникнення побічних ефектів трапляється рідко, оскільки вони спостерігаються нечасто у пацієнтів при застосуванні ніцерголіну порівняно з тими, хто приймає плацебо.

Клінічна ефективність

Ніцерголін має широкий спектр дії: є антагоністом α_1 -адренорецепторів; стимулює холінергічну і катехоламінергічну нейротрансмісію; пригнічує агрегацію тромбоцитів; покращує метаболізм, активуючи засвоєння глюкози і кисню; має нейротропні та антиоксидантні властивості.

Його ефективність було доведено під час низки досліджень. Оскільки в кореляційних випробуваннях було підтверджено наявність взаємозв'язку між клінічними і нейрофізіологічними параметрами при деменції, клінічний ефект ніцерголіну також оцінювався за допомогою комп'ютеризованої кількісної електроенцефалографії (ЕЕГ) і методом картування викликаних потенціалів (ВП), або когнітивних викликаних.

Деменція характеризується змінами ЕЕГ, які відображають коливання активності/уваги: збільшення повільнохвильової активності (амплітуди δ - і θ -хвиль), збільшення швидкохвильової активності (амплітуди α - і β -хвиль), а також зменшення частоти як центроїдних, так і α -домінуючих хвиль (Saletu, 1997).

Пізній позитивний компонент ВП — P300 — тісно пов'язаний із когнітивним процесом. При деменції латентні періоди P300 значно довші, а їх амплітуди істотно менші порівняно з контрольними ЕЕГ-патернами осіб того самого віку, тобто стимульований період оцінювання подовжується, а ресурси обробки інформації скорочуються.

Під час використання ЕЕГ-аналізу в подвійному сліпому контрольованому плацебо рандомізованому клінічному

дослідженні за участю 112 пацієнтів із деменцією від легкого до середнього ступенів тяжкості (56 — із хворобою Альцгеймера, 56 — із мультиінфарктною деменцією) були виявлені зниження повільнохвильової активності (δ і θ), збільшення швидкохвильової активності (α -2 і β), а також прискорення центроїда спектральної потужності всіх діапазонів ЕЕГ в осіб, які отримували ніцерголін протягом восьми тижнів, натомість у хворих, які приймали плацебо, були відзначені зворотні зміни ($p < 0,05$) (Saletu et al., 1995, 1997).

Вказані дані співставляються з результатами подвійного сліпого контрольованого плацебо перехресного дослідження за участю 20 пацієнтів із деменцією від легкого до середнього ступенів тяжкості (Arrigo et al., 1982). У процесі цього випробування ніцерголін вводили внутрішньом'язово в дозі 4 мг двічі на день протягом двох тижнів, а потім перорально по 20 мг тричі на день протягом 12 тижнів. Після періоду «Відмивання», що тривав 13 тижнів, було повторно використано ту саму схему лікування. На відміну від групи, що одержувала плацебо, особи, які отримували ніцерголін, продемонстрували зменшення повільнохвильової й збільшення швидкохвильової активності на ЕЕГ. Ці зміни відповідали клінічним поліпшенням, що спостерігалися у хворих (20% збільшення середнього значення за шкалою SCAG через 14 тижнів). Ефект ніцерголіну на профілі ЕЕГ залежить від дози, що підтверджується рандомізованими клінічними дослідженнями, проведеними за участю здорових добровольців літнього віку (Etevenon, 1988; Saletu, 1990), і є максимальним у фронтальній, центральній та темпоральній областях головного мозку.

Картування ВП під час подвійного сліпого контрольованого плацебо рандомізованого клінічного дослідження за участю 112 пацієнтів, проведеного В. Saletu і його колегами, засвідчило, що латентні періоди P300 істотно скорочені під впливом ніцерголіну після восьми тижнів прийому ($p < 0,05$), натомість у групі плацебо спостерігалася тенденція до їх подовження. Подібні зміни параметрів ВП та інтелектуальних функцій (затримка підбору слів) помічені після закінчення 4- і 8-го тижнів початку лікування у пацієнтів із васкулярною деменцією, які отримували невеликі (5 мг тричі на день) дози ніцерголіну (Iwanami et al., 1993; Kurosu et al., 2002). Скорочення часу реакції, N1 і латентного періоду P300 одночасно з поліпшенням клінічного стану (що позначалося збільшенням показників за шкалою MMSE порівняно з моментом початку випробування) спостерігали після 10 місяців лікування ніцерголіном (15 мг на день) у пацієнтів із деменцією середнього ступеня тяжкості в дослідженні Р. Boulu (1990). Співставлення вказаних електрофізіологічних результатів підтверджує той факт, що ніцерголін покращує показники уваги та обробки інформації в пацієнтів із деменцією.

У статті В.В. Кузнецова та В.М. Бульчак «Вплив ніцерголіну на церебральну, системну і кардіальну гемодинаміку у хворих, які перенесли ішемічний інсульт» (Український неврологічний журнал. — 2011. — № 3. — С. 91–97) подано результати дослідження щодо комплексного аналізу впливу ніцерголіну на показники церебральної, кардіальної, системної гемодинаміки у пацієнтів, які зазнали ішемічного інсульту, з урахуванням локалізації ішемічного вогнища. Було обстежено 38 осіб похилого віку (середній вік — $64,3 \pm 2,5$ року) у відновлювальний період після атеротромботичного ішемічного інсульту в каротидному басейні. Серед них з інсультом у лівій півкулі — 20 осіб, у правій — 18. У всіх пацієнтів виявлено артеріальну

гіпертензію, вони приймали стандартну антигіпертензивну терапію (еналаприл у дозі 10–20 мг двічі на добу і гідрохлортиазид у дозі 12,5 мг). Такі хворі отримували ніцерголін у дозі 4 мг внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів. Автори дійшли висновку, що ніцерголін викликає збільшення фракції викиду, хвилинового об'єму крові на тлі зниження загального периферичного опору судин. Указані гемодинамічні зміни відбувалися зі статистично значущим зниженням систолічного артеріального тиску (АТ). Як відомо, при мозковому інсульті порушуються механізми ауторегуляції церебрального гомеостазу і посилюється вплив системної гемодинаміки на мозковий кровообіг (Пишкіна, Федін, 1995; Руденко, Музиченко, 1987). Узявши до уваги дію ніцерголіну на мозковий кровотік і центральну гемодинаміку, проведено аналіз взаємозв'язку показників мозкового кровотоку — лінійної систолічної швидкості кровотоку (ЛСШК), пульсаторного індексу — і показників кардіальної й системної гемодинаміки у хворих з інсультом до і після курсового прийому ніцерголіну. До прийому препарату були відзначені статистично достовірні парадоксальні негативні взаємозв'язки між систолічним АТ і ЛСШК у правій внутрішній сонній артерії (ВСА) ($r = -0,58$) і в обох задніх мозкових артеріях (ЗМА) ($r = -0,70$ і $r = +0,61$ відповідно). Після курсу лікування ніцерголіном виявлені прямопропорційні взаємозв'язки між систолічним АТ і ЛСШК у лівій ЗМА ($r = +0,56$) і ОА ($r = +0,68$), що певною мірою свідчить про реорганізацію механізмів між системною і церебральною гемодинаміками у вертебробазиллярному басейні у хворих, які перенесли ішемічний інсульт.

Цікавими також є результати комплексного аналізу впливу курсового прийому Ніцеромаксу (ніцерголіну) на функціональний стан мозку у пацієнтів, які зазнали інсульту, зважаючи на локалізацію ішемічного вогнища, що провели В.В. Кузнецов та В.Н. Бульчак (2014). Так, 40 хворим похилого віку (середній вік – $64,2 \pm 2,7$ року), які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт (з осередком у лівій півкулі – 21, у правій – 19) було здійснено комплексне клініко-неврологічне обстеження. Крім цього, програма огляду включала оцінку рівня повсякденної активності за шкалою Бартела, ультразвукову доплерографію судин голови та шиї на приладі EN VISOR (Philips) із визначенням лінійної систолічної швидкості кровотоку (ЛССК) і лінійної діастолічної швидкості кровотоку (ЛДСК), індексу резистентності судинної стінки (Ri) і пульсаторного індексу (Pi), аналіз біоелектричної активності головного мозку на 16-канальному електроенцефалографі Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Японія). Обстеження проводили до і після лікування Ніцеромаксом. Пацієнти отримували препарат у дозі 4 мг внутрішньовенно протягом 10 днів.

У результаті комплексного аналізу впливу Ніцеромаксу на мозковий кровообіг у хворих на ішемічний інсульт у відновному періоді встановлено, що прийом препарату асоційований із підвищенням лінійної швидкості кровотоку і зниженням периферичного опору в окремих судинах каротидного і вертебро-базиллярного басейнів. У пацієнтів із інсультом у правій півкулі ніцерголін підвищує ЛСШК у восьми судинах головного мозку (у двох внутрішніх сонних артеріях (ВСА), хребетній артерії (ХА), задній мозковій артерії (ЗМА), основній артерії (ОА) і в лівій середній мозковій артерії (СМА). Так, у хворих, які перенесли ішемічний інсульт із вогнищем у лівій півкулі, гемодинамічний ефект ніцерголіну був

більш виражений: ЛССК статистично достовірно підвищується в 10 артеріях (двох СМА, ЗМА, ВСА, ПА, правій передній мозковій артерії, ОА).

Попри тісний взаємозв'язок церебральної гемодинаміки і формування біоелектричної активності головного мозку, для подальшого вивчення механізмів, що визначають у пацієнтів з інсультом особливості реорганізації головного мозку під дією ніцерголіну і їх вплив на тип фармакологічної відповіді, проведено кореляційний аналіз показників мозкового кровообігу та біоелектричної активності головного мозку до і після курсового прийому ніцерголіну. Згідно з його даними, структури кореляційних зв'язків між частотою α -ритму і показниками церебральної гемодинаміки у хворих з інсультом у правій півкулі і частота α -ритму в скроневих областях обох півкуль взаємопов'язані тільки з рівнем кровотоку у ВСА. Зокрема, прийом ніцерголіну зумовив підвищення потужності в діапазоні α -1- і α -2-ритмів і посилив взаємозв'язок між частотою α -ритму і ЛССК у судинах каротидного і вертебро-базиллярного басейнів.

Хворі з ішемічним інсультом, які приймали ніцерголін, асоціювали цей період із позитивною реорганізацією структури біоелектричної активності головного мозку, що може свідчити про гармонізацію функціонального стану таламо-кортикальної системи і підкоркових структур мозку.

У пацієнтів із лівостороннім інсультом частота α -ритму в лобових областях корелює з кровотоком в СМА і ЗМА. Відмічено збільшення частоти α -ритму в окремих областях мозку на тлі зниження потужності в діапазоні повільних ритмів. У хворих з інсультом у лівій півкулі вплив ніцерголіну характеризувався формуванням кореляційних зв'язків тільки між частотою α -ритму і показниками церебральної гемодинаміки в інтактній півкулі головного мозку. Прийом Ніцеромаксу був пов'язаний із вазоактивним і нейрометаболічним впливом на функціональний стан головного мозку, що може бути підставою для застосування вказаного препарату в системі реабілітації хворих, які перенесли ішемічний атеротромботичний інсульт.

Висновки

Отже, ніцерголін має виразний терапевтичний потенціал стосовно багатьох неврологічних захворювань. Результати клінічних досліджень підтверджують, що вказаний препарат чинить позитивний вплив при хронічних порушеннях мозкового кровообігу, покращує церебральну гемодинаміку і сприяє відновленню порушених механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку, що забезпечує швидкий регрес неврологічної симптоматики. Сьогодні один із препаратів ніцерголіну, що заслуговує на увагу, зареєстровано в Україні під торговельною назвою Ніцеромакс (ТОВ «Фармакс Груп»). Указаний препарат доступний у формі розчину для ін'єкцій, один флакон якого містить 4 мг ніцерголіну. Завдяки високоякісній європейській субстанції та виробництву на сучасному заводі, побудованому відповідно до вимог GMP ЄС (Good Manufacturing Practice), пацієнти мають змогу отримувати якісне лікування ішемічного інсульту та деменції.

Підготувала Ірина Сидоренко

