КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ Сермиона (ницерголина)

П.В. Морозов,
Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Сермион (ницерголин), производное вещество алкалоида спорыньи, проявляет α_1-адреноблокирующее действие. Кроме эрголинового ядра, содержит бромзамещенный остаток никотиновой кислоты, что обеспечивает периферическое вазодилатирующее действие ницерголина.

Сермион обладает широким спектром действия: в качестве антагониста α-адренорецептора индуцирует расширение кровеносных сосудов и ускоряет артериальный кровоток; улучшает функции холинергических и катехоламиновых нейротрансмиттеров; ингибирует агрегацию тромбоцитов; повышает метаболическую активность, что в свою очередь увеличивает утилизацию кислорода и глюкозы; улучшает трофику нервной ткани, проявляет антиоксидантные свойства [1]. Благодаря воздействию на основные патофизиологические механизмы, Сермион обладает высоким терапевтическим потенциалом в лечении цереброваскулярной патологии.

В данной статье приводится обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности применения Сермиона (30 мг два раза в день) при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения и сосудистой деменции (СД).

В серии клинических исследований была установлена высокая терапевтическая эффективность Сермиона при лечении нарушений мозгового кровообращения. На фоне терапии Сермионом у 89% больных произошло восстановление неврологических функций, улучшение познавательной деятельности, поведения и функциональной активности. После двух месяцев терапии Сермионом у большинства пациентов достигнутые улучшения сохранялись в течение 12 месяцев. Эффективность терапии Сермионом была подтверждена нейрофизиологическими изменениями головного мозга, свидетельствующими об улучшении активного внимания и обработки информации (после курса терапии длительностью 4-8 недели).

Нежелательные явления, возникающие на фоне приема Сермиона, являются типичными для всего класса производных спорыньи. Сермион хорошо переносится. Побочные реакции носят преходящий характер, легко или умеренно выражены, проходят самостоятельно без дополнительного лечения и не требуют отмены препарата.

Высокая эффективность Сермиона в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости при тех дозах, которые обычно назначаются (60 мг/сут), обусловливает целесообразность его применения для лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения и сосудистой деменцией, что способствует восстановлению неврологических и когнитивных функций, повышению качества жизни пациентов и поддержанию их социальной независимости.

Фармакокинетика

Ницерголин обладает линейной фармакокинетикой после перорального приема у здоровых добровольцев [2]. Небольшое исследование, проведенное при участии здоровых добровольцев, продемонстрировало, что 4-5 мг Сермиона, меченного радиоактивными изотопами, быстро и практически полностью всасываются после перорального приема [3]. После перорального приема 30 мг дозы меченого препарата максимальная концентрация в плазме достигается через 3 часа, а период полураспада составляет 15 часов [4]. После приема внутрь Сермион быстро и практически полностью абсорбируется. Исследования подтверждают отсутствие накопления метаболитов препарата в крови. Сермион выводится в виде метаболитов в основном с мочой (80% от общей дозы) и в небольшом количестве (10-20%) – с калом. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания Сермиона. Исследования позволили определить, что наиболее эффективной дозой является 60 мг/сут, принимаемые по 30 мг два раза в сутки [2]. Данная схема дозирования препарата применяется в клинических исследованиях Сермиона.

Механизм действия

Фармакотерапевтические эффекты Сермиона представлены на рисунке 1.

Уникальное сочетание нескольких фармакологических действий объясняет патогенетически обоснованное применение Сермиона у пациентов с нарушениями мозгового и периферического кровообращения.

Клиническая эффективность при сосудистой деменции

Согласно МКБ-10, деменция – это снижение памяти и других когнитивных функций (по сравнению с исходными показателями), определяемых на фоне ясного сознания и сочетающихся с другими эмоциональными и поведенческими нарушениями, которые возникают в результате органических поражений головного мозга и изменяют социальную адаптацию больного, то есть делают его неспособным к профессиональной деятельности и/или ограничивают возможности его самообслуживания и нарушают его бытовую независимость.

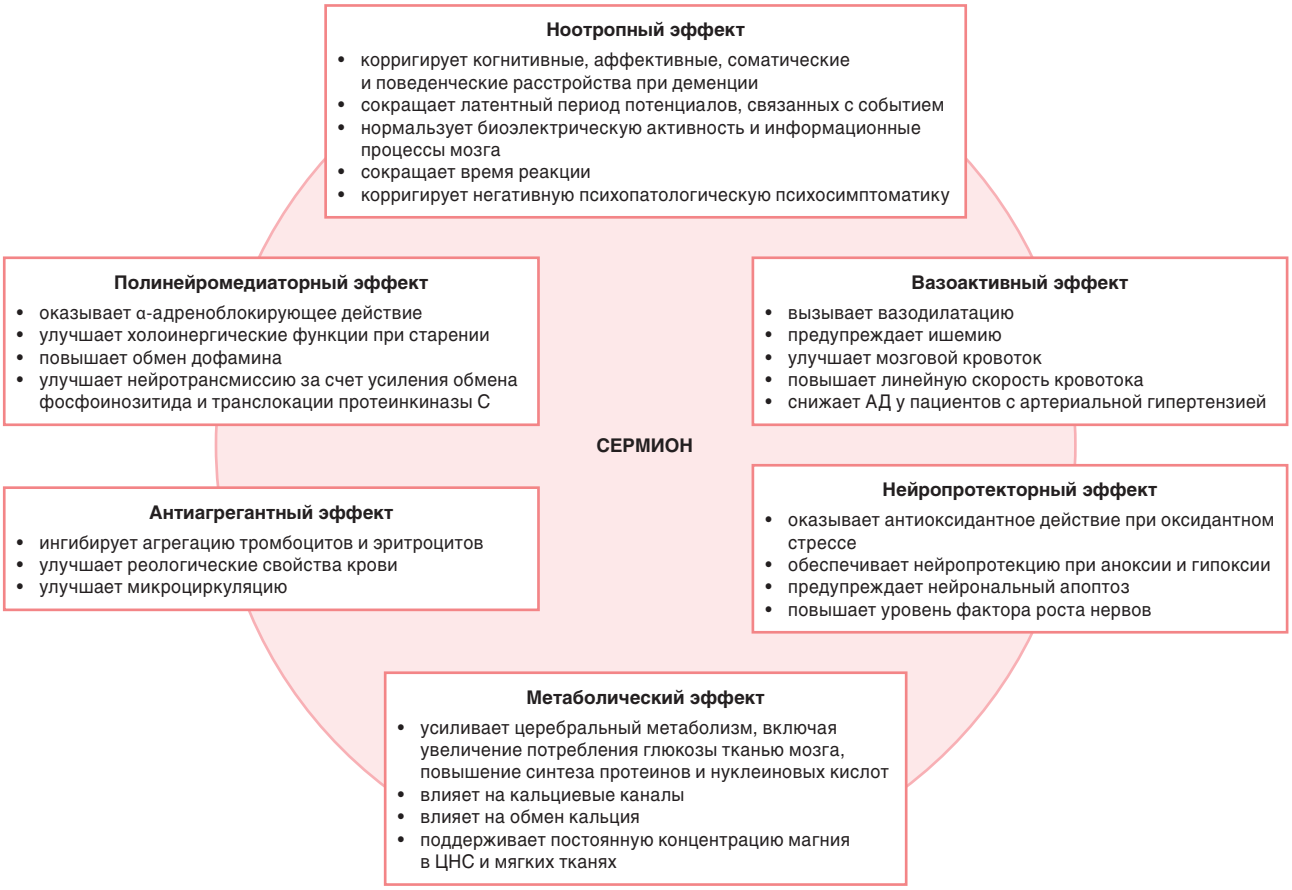


Рис. 1. Механизм действия Сермиона

Деменция выявляется у 5-8% пожилых лиц, причем с увеличением возраста на каждые 10 лет распространенность деменции удваивается (Яхно, 1995; Гаврилова, 2003; Waldemar et al., 2006). В связи с увеличением доли пожилых в обществе, проблема деменции приобретает все более актуальное звучание, становясь одной из основных проблем текущего столетия – «болезнью века» или даже «эпидемией века», так как сопровождается резким усилением бремени для лиц, ухаживающих за пациентом, и общества в целом (Waldemar et al., 2006).

По оценкам широкомасштабного репрезентативного исследования, всего в мире насчитывается 24,3 млн лиц с деменцией и ежегодно регистрируется 4,6 млн новых случаев заболевания. В дальнейшем прогнозируется неуклонный рост заболеваемости, число больных удвоится и достигнет 42 млн к 2020 г. и 81,8 млн к 2040 г. (Ferri et al., 2005). В связи с увеличением доли пожилых людей, проблема деменции приобретает все более актуальное значение, становясь одной из основных проблем общества в целом. Известно, что частота деменции в популяции увеличивается с возрастом: от 2% среди населения до 65 лет и до 20% у лиц в возрасте 80 лет (Дамулин, 2002).

Наиболее частыми причинами развития деменции являются болезнь Альцгеймера (БА) и СД (Galasko, Thal, 1992; Roman, 1993; Hebert, Brayne, 1995; Rocca, 2001). По данным различных авторов и эпидемиологических исследований, выполненных в мире, частота СД составляет от 10 до 30% среди заболеваний, сопровождающихся развитием деменции. Таким образом, СД занимает 2-е место среди всех видов деменций после БА, и являясь основной причиной прогредиентности когнитивных нарушений у пожилых пациентов и ведущим фактором их социальной дезадаптации (Тиганов, 1999; Desmond, 2004).

Под деменцией сосудистого генеза понимают снижение когнитивных функций в результате ишемического или геморрагического повреждения мозга вследствие первичной патологии церебральных сосудов или болезней сердечно-сосудистой системы (Roman, 2003). Основными причинами развития СД могут быть как острые, так и хронические формы нарушений мозгового кровообращения, что приводит к формированию разных ее клинических форм.

Хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений, традиционно в отечественной литературе обозначается как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Распространенность хронической цереброваскулярной патологии составляет около трети среди пожилых лиц. По данным различных авторов, когнитивные нарушения сосудистого генеза выявляются у 5-22% пожилых. Доля трансформации сосудистых когнитивных нарушений в деменцию составляет 15-20% в год. СД, возникающая в рамках ДЭ, и преддементные когнитивные нарушения встречаются чаще, чем амнестический вариант умеренного

когнитивного расстройства, рассматриваемый как продромальная фаза БА.

Особенности клинических проявлений ДЭ определяются мультифокальным характером поражения мозга и преимущественным поражением его глубинных отделов, приводящим к разобщению корковых и подкорковых структур. Это предопределяет доминирующую роль когнитивных нарушений в клинической картине ДЭ. Итогом прогрессирования нейропсихологических нарушений при ДЭ является развитие СД. Таким образом, СД – это не единое состояние, а несколько клинико-патоморфологических и клинико-патогенетических форм, общей для которых является взаимосвязь цереброваскулярных расстройств с когнитивными нарушениями (Дамулин, 2009).

Точный механизм действия Сермиона при лечении деменции пока неизвестен, однако уникальное сочетание нескольких фармакологических свойств препарата объясняет патогенетически обоснованное применение Сермиона у пациентов с СД. Среди них усиление церебрального кровотока, возможно, благодаря активизации расширения кровеносных сосудов и последующее уменьшение сопротивления сосудов. Результаты рандомизированного клинического исследования при участии 60 пациентов с церебральным инфарктом, получавших лечение Сермионом (10 мг три раза в день) в течение 3 месяцев, продемонстрировали улучшение когнитивных функций и увеличение скорости кровотока в средней и передней артериях головного мозга. Результаты другого исследования показали повышение скорости мозгового кровотока в правой затылочной доле у пациентов с СД, которые проходили терапию Сермионом (5 мг три раза в день) [6].

Все клинические исследования Сермиона были тщательно спланированы, рандомизированы и проводились двойным слепым методом под контролем плацебо. Во время скрининга больных деменцией применялись строгие критерии, исключавшие из исследования пациентов с нейродегенеративной деменцией и псевдодеменцией. Основным методом исследования был клинико-нейропсихологический метод, на основании которого проводилась объективизация когнитивных нарушений у лиц с СД. Для объективизации когнитивных расстройств у пациентов с СД выполнялось детальное нейропсихологическое обследование с использованием психометрических шкал.

Для оценки степени тяжести деменции, а также степени выраженности нарушений разных когнитивных функций, а именно памяти (непосредственно воспроизведение информации и воспроизведение после интерференции), речи (ее номинативной функции), ориентировки во времени и пространстве, счета и внимания, конструктивно-пространственной деятельности, усвоения устной и письменной инструкций, а также перцептивно-моторных навыков использовали набор психометрических тестов в шкале оценки психического состояния (MMSE) (Folstein et al., 1975).

Для изучения эффективности влияния Сермиона на поведение пациентов использовалась гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz (SCAG) [7].

Для выявления у лиц с СД сравнительно легких когнитивных нарушений использовали модифицированную шкалу оценки болезни Альцгеймера, ее когнитивную часть (ADAS-cog+) (Rosen et al., 1984). Это психометрическая шкала для оценки памяти, внимания, способности рассуждать, речи, ориентировки и праксиса. ADAS-cog+ состоит из 11 основных пунктов и для больных СД дополнена тремя короткими субтестами, которые расширяют набор определяемых когнитивных показателей и лучше выявляют изменения у пациентов со сравнительно легкими расстройствами. Эти субтесты оценивают зрительное внимание (вычеркивание цифр), исполнительные функции (прохождение лабиринта) и отсроченное воспроизведение слов (Mohs et al., 1997). При выполнении шкала ADAS не хронометрируется, оцениваются только неправильные ответы. Оценка функций по данной шкале производится в баллах. Чем выше показатель, тем более выражены нарушения.

Для изучения эффективности влияния Сермиона на общее улучшение состояния пациента применялась шкала общего клинического впечатления (CGI).

Результаты метаанализа

В ходе метаанализа 11 двойных слепых контролируемых плацебо рандомизированных клинических исследований, проведенного Кокрановским сообществом в 2001 г., оценивали эффективность влияния терапии Сермионом у пациентов с деменцией легкой и умеренной степени тяжести. Длительность терапии Сермионом в исследованиях составила от 1 месяца до 2 лет [8]. Результаты исследований демонстрируют положительное влияние препарата Сермион на когнитивные функции и поведение, что подтверждалось улучшением показателей по шкале CGI (таблица). Терапевтическая эффективность Сермиона была отмечена в течение первых 2 месяцев терапии и сохранялась при последующем наблюдении пациентов через 6 и 12 месяцев в соответствии с изменениями по шкале SCAG.

Эффективность влияния препарата Сермион на когнитивные функции у пациентов с СД определялась с помощью шкалы MMSE. На фоне терапии Сермионом было отмечено улучшение когнитивных функций у лиц с СД, и достигнутые улучшения сохранялись при последующем наблюдении больных через 6 и 12 месяцев.

Кроме того, эффективность влияния терапии Сермионом на когнитивные функции оценивали при помощи шкалы SCAG-cog (когнитивная часть SCAG). На фоне терапии Сермионом (60 мг/сут) в течение 6 месяцев было отмечено улучшение когнитивных функций у пациентов с деменцией разной этиологии, в том числе с нейродегенеративным компонентом в структуре деменции (рис. 2).

Применение при нарушении мозгового кровообращения

Антиоксидантная эффективность применения препарата Сермион при острой и хронической ишемии мозга была изучена в рандомизированном исследовании при участии 16 здоровых добровольцев. В условиях экспериментального гипоксического гипоксидоза

Таблица. Влияние ницерголина на поведение (SCAG), когнитивные способности (MMSE) и CGI согласно метаанализу Кокрановского сообщества

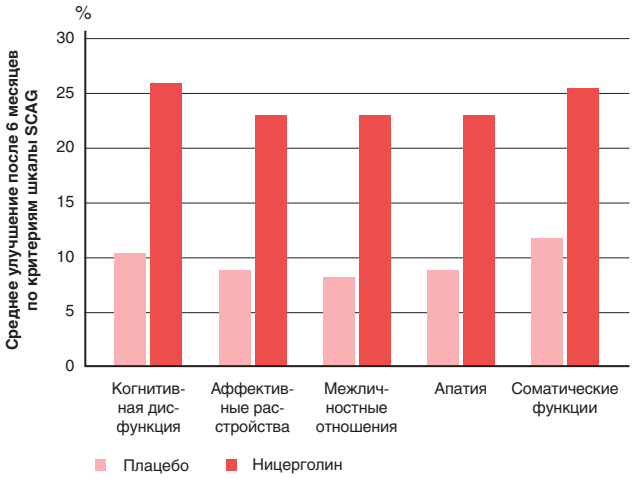
Продолжительность лечения	WMD/ PetoOR	95% ДИ	p
SCAG (766 пациентов), средний общий балл*			
6 месяцев (4 исследования)	-5,18	От -8,03 до -2,33	0,0004
12 месяцев (1 исследование)	-8,19	От -13,51 до -2,87	0,003
Общий балл по 6 исследованиям	-5,73	От -8,17 до -3,28	< 0,00001
MMSE (261 пациент), средний общий балл**			
6 месяцев (4 исследования)	2,52	1,02-4,02	0,001
12 месяцев (1 исследование)	2,86	0,98-4,74	0,008
Общий балл по 3 исследованиям	2,32	1,32-3,32	< 0,00001
CGI (809 пациентов), количество пациентов с улучшениями**			
6 месяцев (4 исследования)	2,82	1,99-3,99	< 0,00001
12 месяцев (1 исследование)	7,13	3,10-16,42	< 0,00001
Общий балл по 6 исследованиям	3,38	2,48-4,60	< 0,00001

Примечания: ДИ – доверительный интервал, WMD – взвешенное среднее отличие для SCAG и MMSE, PetoOR – обобщенные отношения шансов для CGI. * – Отрицательное значение означает преимущество ницерголина над контрольным препаратом; ** – Положительное значение означает преимущество ницерголина над контрольным препаратом.

(достигнутого путем ингаляции газа, содержащего 9,8% O_2 и 91,2% N_2, с последующей индукцией низкого насыщения крови кислородом) оценивалась антиоксидантная эффективность Сермиона (10, 30 и 60 мг) [11]. Описаны его ноотропные свойства, которые были изучены в ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования эффективности препарата Сермион в дозе 60 мг/сут у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения в течение 6 месяцев терапии [13]. Анализ эффективности лечения Сермионом у лиц с нарушениями мозгового кровообращения показал ее положительное влияние на восстановление когнитивных, функциональных и двигательных функций пациентов на раннем и отдаленном этапах терапии [14]. Таким образом, Сермион может быть рекомендован в качестве препарата сопутствующей терапии в течение реабилитационного периода для ускорения физического и психического восстановления больных с перенесенными острой недостаточностью мозгового кровообращения и двигательными нарушениями [15, 16]. Препарат Сермион может использоваться в качестве дополнительного лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [17, 18].

Безопасность

Оценка безопасности Сермиона в ходе клинических исследований включала мониторинг нежелательных явлений, жизненно важных показателей, гематологии



Для всех вспомогательных критериев p < 0,001 ницерголина *vs* плацебо.

Рис. 2. Эффект от 6-месячного лечения ницерголином

и биохимии крови. Побочные эффекты, возникающие на фоне приема Сермиона, являются типичными для всего класса производных спорыньи. Сермион хорошо переносится. Нежелательные реакции носят преходящий характер, легко или умеренно выражены, проходят самостоятельно без дополнительного лечения и не требуют отмены препарата. Учитывая сосудорасширяющее действие Сермиона, на фоне терапии не было отмечено выраженных изменений показателей артериального давления [12, 20-22], или же отклонения были незначительными. Выраженное снижение артериального давления отмечалось редко и в основном после парентерального введения препарата.

При применении препарата Сермион возможно усиление действия антигипертензивных средств, вазодилататоров, антагонистов β-адренорецепторов, антиагрегантов и антикоагулянтов, тогда как эффективность агонистов α- и β-адренорецепторов может снижаться [23]. Следует проявлять осторожность при применении Сермиона пациентами с артериальной гипертензией, гиперурикемией, подагрой в анамнезе и/или принимающими какие-либо препараты, действие которых затрагивает метаболизм или выведение мочевой кислоты. Для пациентов с нарушениями функции почек может потребоваться снижение дозы препарата. Противопоказаниями к применению Сермиона являются недавно перенесенный инфаркт миокарда, острые кровотечения, выраженная брадикардия, ортостатическая гипотензия и гиперчувствительность к алкалоидам спорыньи или какому-либо вспомогательному веществу препарата [23].

Выводы

Так, клиническая эффективность Сермиона в дозе 60 мг/сут оценивалась у пациентов с СД легкой и умеренной степени тяжести, а также острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Клинический потенциал Сермиона может быть связан с его многосторонним фармакологическим профилем в качестве модулятора обмена нейротрансмиттера (дофамина, норадреналина и ацетилхолина), антагониста α-адренорецептора, ингибитора агрегации

тромбоцитов и стимулятора энергетического обмена, с помощью которого препарат воздействует на разных, но, возможно, взаимодействующих уровнях.

Благодаря тому, что Сермион используется в клинической практике более 30 лет, имеющиеся клинические результаты его применения позволяют сделать выводы о доказанной долгосрочной эффективности и высокой безопасности препарата. Терапия Сермионом в дозе 60 мг/сут позволяет достичь клинической эффективности в течение 4 недель, и достигнутые улучшения на фоне его приема сохраняются в течение длительного времени через 6 и 12 месяцев последующего наблюдения пациентов. Анализ эффективности терапии Сермионом у лиц с нарушениями мозгового кровообращения и СД показал ее положительное влияние на восстановление когнитивных, функциональных и двигательных функций больных на раннем и отдаленном этапах лечения. Сермион хорошо переносится, нежелательные эффекты, возникающие на фоне приема Сермиона, являются типичными для всего класса производных спорыньи и носят преходящий характер, легко или умеренно выражены, проходят самостоятельно без дополнительного лечения и не требуют отмены препарата.

Высокая эффективность Сермиона в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости обусловливает целесообразность его применения для лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения и СД, что способствует восстановлению неврологических и когнитивных функций, повышению качества жизни пациентов и поддержанию их социальной независимости. По мнению ведущих экспертов, у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом магистральных артерий головы, при наличии сосудистых факторов риска и когнитивных нарушений проведение повторных курсов терапии Сермионом может препятствовать прогредиентности когнитивных расстройств и развитию деменции, а препарат может рассматриваться в качестве первой линии выбора для замедления прогрессирования церебрального сосудистого процесса.

Литература

1. Fariello R.G. Treatment of impaired cognition with nootropic drugs: nicergoline versus the state of the art // Funct Neurol. – 1997. – 12 (3-4). – P. 221-225.
2. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. et al. Nicergoline in demenmajority of patients treated with nicergoline are tia: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential // CNS Drugs. – 2000. – 14 (4). – P. 267-287.
3. Arcamone F., Glasser A.G., Grafnetterova J. et al. Studies on the metabolism of nicergoline in man and in animals // Biochem Pharmacol. – 1972. – 21 (16). – P. 2205-2213.
4. Tocchetti P., Strolin Benedetti M., Bani M. et al. Absorption and disposition of 14C-nicergoline in healthy volunteers // Pharmacol Res. – 1997. – 35 (3). – P. 224-225.
5. Iliff L.D., Du Boulay G.H., Marshall J. et al. Effect of nicergoline on cerebral blood flow // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1977. – 40 (8). – P. 746-747.
6. Kurosu S., Mori Y., Kobayashi N. et al. Relationship of ERP to intellectual function and cerebral blood flow following Sermion (nicergoline) treatment in patients with cerebrovascular dementia // Pharma Medica. – 2002. – 20 (9). – P. 231-236.
7. Shader R.I., Harmatz J.S., Salzman C. A new scale for clinical assessment in geriatric populations: Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG) // J Am Geriatr Soc. – 1974. – 22 (3). – P. 107-113.
8. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database phils and auto-oxidation of brain tissue [abstract] // Rinsho Syst Rev. – 2001. – 4. – CD003159.
9. Boulu P. Effets du Sermion® sur les troubles mn.esiques et les fonctions de la vie de relation // Tempo medical. – 1990. – 397. – P. 24-7.
10. Nappi G., Bono G., Merlo P. et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study // Clin Drug Invest. – 1997. – 13 (6). – P. 308-316.
11. Fukushima I., Tagami K., Tomita S. et al. Effect of long-term treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Euro-nicergoline administration on rheology in elderly patients in the chronic stage of cerebral infarction // Kyorin Igakkai Zasshi. – 2000. – 31 (1). – P. 68-69.
12. Pogliani E., Della Volpe A., Ferrari R. et al. Inhibition of human administered doses (60 mg/day) make it a valuable platelet aggregation by oral administration of nicergoline: a therapeutic consideration in several clinical settings. double-blind study // Farmaco [Prat]. – 1975. – 30 (12). – P. 630-640.
13. Elwan O., Helmy A.A., Tamawy M.E. et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action // J Int Med Res. – 1995. – 23 (3). – P. 154-166.
14. Zylberman M.R., Fontana M., Dolce G. Effects of nicergoline on learning, mood and behaviour in hemiplegic patients undergoing rehabilitation. In: Kugler J, Agnoli A, editors. Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline. – Amsterdam: Excerpta Medica, 1988. – P. 57-63.
15. Novellini R., Battaglia A., Pamparana F. Rehabilitation training and drug treatment in after stroke patients: a comparison nicergoline and piracetam [abstract] / XIV World Congress of Neurology, 1989. – 7-22; New Delhi.
16. Kohashi N., Sakatani T., Kumon Y. et al. Quality of Life (QoL) elderly cerebrovascular disorder patients treated with a combination of rehabilitation training and nicergoline // J Hyogo Med Assoc. – 1997. – 39 (3). – P. 136.
17. Kamizaki Y. Sermion® (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular disease // Pharma Medica. – 2004. – 22 (3). – P. 169-175.
18. Katsumata T., Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism // Nippon Rinsho. – 2006. – Suppl 64 (8). – P. 81-84.
19. Schonenberger F. Clinical study on nicergoline in peripheral arteriopathies // Farmaco [Prat]. – 1976. – 31 (11). – P. 561-567.
20. Nicergoline Cooperative Study Group. A double-blind randomized study of two ergot derivatives in mild to moderate dementia // Curr Ther Res. – 1990. – 48 (4). – P. 597-612.
21. Arrigo A., Moglia A., Borsotti L. et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial with senile dementia // Int J Clin Pharmacol Res. – 1982. – Suppl II, 1 (4). – P. 33-41.
22. Saletu B., Anderer P., Grunberger J. Topographic brain mapping of EEG after acute application of ergotalkaloids in the elderly // Arch Gerontol Geriatr. – 1990. – 11 (1). – P. 1-22.
23. Sermion®. Summary of product characteristics. Data on file, Pfizer Inc.

Статья печатается в сокращении.

Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 9. – С. 1-7.