

УДК 616.831-001-08-036.11-(075.8)

ЕВТУШЕНКО И.С., ФИЛИМОНОВ Д.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НИЦЕРИУМ (НИЦЕРГОЛИН) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (научный обзор)

Резюме. Ницерголин, производное вещества алкалоида спорыньи, стал применяться в клинической практике достаточно давно, обладая широким спектром действия, в качестве антагониста альфа-адренорецептора. Ницерголин 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; влияет на трофику нервной ткани; имеет антиоксидантные свойства. Благодаря своему воздействию на основные патофизиологические механизмы препарат обладает терапевтическим потенциалом при ряде заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся нарушением кровообращения. В данной статье приводится обзор клинических данных, связанных с эффективностью и безопасностью ницерголина при лечении хронических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных различными этиологическими факторами.

Ключевые слова: хроническое нарушение мозгового кровообращения, Ницериум (ницерголин).

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) — медленно прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения с поражением мозговой ткани многоочагового или диффузного характера. Основными причинами его развития являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз церебральных сосудов, также определенная роль отводится другим факторам риска: сахарному диабету, курению, сердечной недостаточности и др. [1]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра используется термин «хроническая ишемия мозга» [2]. В странах постсоветского пространства для обозначения этой патологии традиционно используется диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» [3].

Актуальность проблемы ХНМК обусловлена рядом факторов: высокой распространенностью, выраженным негативным влиянием на качество жизни больных и, что очень важно, высоким риском развития на их фоне острых сосудистых катастроф. На сегодняшний

день сосудистые поражения головного мозга занимают 3-е место в структуре общей смертности в мире, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и опухолям [4]. Согласно официальной статистике МЗ Украины, в настоящее время в нашей стране зарегистрированы более 3 млн пациентов с различными формами сосудистых заболеваний головного мозга, при этом значительная доля приходится на хронические формы (до 96 %) [5]. Поэтому своевременное выявление, устранение факторов риска и терапия ХНМК крайне актуальны как в медицинском, так и в социальном аспекте.

Адрес для переписки с авторами:

Евтушенко Ирина Станиславовна
E-mail: irina_evtushenko@mail.ru

© Евтушенко И.С., Филимонов Д.А., 2015
© «Международный неврологический журнал», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

Патоморфологические изменения при ХНМК

Для адекватной работы мозга необходим высокий уровень перфузии. Головной мозг, масса которого составляет 2,0–2,5 % от массы тела, потребляет 15–20 % циркулирующей в организме крови [6]. Основным показателем перфузии мозга является уровень кровотока на 100 г вещества мозга в минуту. Среднее значение полушарного мозгового кровотока (МК) — приблизительно 50 мл/100 г/мин, но имеются существенные различия в кровоснабжении отдельных структур мозга. Величина МК в сером веществе в 3–4 раза выше, чем в белом. При этом в передних отделах полушарий кровотоки выше, чем в остальных областях мозга [7]. С возрастом величина МК снижается, исчезает и фронтальная гиперперфузия, что объясняют диффузными атеросклеротическими изменениями сосудов мозга [8]. Известно, что при ХНМК в большей степени страдают субкортикальное белое вещество и лобные структуры, что, возможно, объясняется указанными особенностями кровоснабжения мозга.

Начальные проявления недостаточности мозгового кровоснабжения мозга, как правило, возникают, если приток крови к мозгу составляет меньше 30–45 мл/100 г/мин; развернутую стадию ХНМК наблюдают при снижении кровоснабжения мозга до уровня 20–35 мл/100 г/мин [9]. Критическим признается порог регионарного кровотока в пределах 19 мл/100 г/мин (функциональный порог кровоснабжения мозга), при котором оказываются нарушенными функции соответствующих участков головного мозга [10].

Процесс гибели нервных клеток происходит при регионарном артериальном мозговом кровотоке, сниженном до 8–10 мл/100 г/мин (инфарктный порог кровоснабжения мозга) [11]. В условиях хронической гипоперфузии мозга, которая является основным патогенетическим звеном ХНМК, механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимые морфологические повреждения.

При хронической гипоперфузии мозга выявляют замедление мозгового кровотока, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактоацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризацию клеток и клеточных мембран, активацию микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [12, 13].

Поражение мелких пенетрирующих мозговых артерий (церебральная микроангиопатия), от которых зависит кровоснабжение глубоких отделов мозга, у больных с ХНМК сопровождается разнообразными морфологическими изменениями в головном мозге, такими как:

- 1) диффузное поражение белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия) [14];
- 2) множественные лакунарные инфаркты в глубоких отделах мозга [15];
- 3) микроинфаркты [16];
- 4) микрогеморрагии [17];
- 5) атрофия коры больших полушарий и гиппокампа [18].

Для осуществления ауторегуляции мозгового кровообращения необходимо поддержание определенных значений артериального давления (АД) в магистральных артериях головы. Систолическое АД должно находиться в пределах от 60 до 150 мм рт.ст. [6]. Однако при длительно существующей артериальной гипертензии эти пределы несколько смещаются вверх, поэтому достаточно долго не наступает нарушение ауторегуляции и мозговое кровообращение остается на нормальном уровне. Адекватная перфузия мозга поддерживается при этом путем повышения сосудистого сопротивления, что, в свою очередь, приводит к нарастанию нагрузки на сердце. Хроническая неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки — липогиалинозу, который наблюдается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла [19]. Развивающийся вследствие этого артериолосклероз приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В этих условиях снижение кровяного давления в результате присоединения сердечной недостаточности со снижением сердечного выброса, или в результате избыточной антигипертензивной терапии, или в результате физиологических циркадных изменений кровяного давления приводит к возникновению гипоперфузии в зонах терминального кровообращения. Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких пенетрирующих артерий приводят к возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубоких отделах головного мозга. При неблагоприятном течении АГ повторные острые эпизоды приводят к возникновению так называемого лакунарного состояния, которое является одним из вариантов мультиинфарктной сосудистой деменции [12].

Помимо повторных острых нарушений предполагается и наличие хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества (лейкоареоз), которое патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств [20]. В некоторых случаях неблагоприятного течения АГ возможно подострое развитие диффузного поражения белого вещества головного мозга с клиникой быстро прогрессирующей деменции и других проявлений разобщения, что иногда обозначается в литературе термином «болезнь Бинсвангера» [21].

Еще один значимый фактор развития ХНМК — атеросклеротическое поражение сосудов мозга, которое

бывает, как правило, множественным, локализуясь в экстра- и интракраниальных отделах сонных и позвоночных артерий, а также в артериях виллизиева круга и в их ветвях, формируя стенозы [22–24]. Стенозы делят на гемодинамически значимые и незначимые. Если дистальнее атеросклеротического процесса возникает снижение перфузионного давления, это свидетельствует о критическом или гемодинамически значимом сужении сосуда [25].

Было показано, что гемодинамически значимые стенозы развиваются при сужении просвета сосуда на 70–75 % [26]. Но мозговой кровоток зависит не только от выраженности стеноза, но и от механизмов, предотвращающих развитие ишемии: состояния коллатерального кровообращения, способности мозговых сосудов к расширению. Указанные гемодинамические резервы мозга позволяют существовать асимптомным стенозам без наличия жалоб и клинических проявлений [27]. Однако обязательное развитие при стенозе хронической гипоперфузии мозга приводит к ХНМК, которое выявляется при магнитно-резонансной томографии (МРТ). На МРТ визуализируются перивентрикулярный лейкоареоз (отражает ишемию белого вещества мозга), внутренняя и наружная гидроцефалия (обусловлена атрофией мозговой ткани); могут выявляться кисты (как последствие перенесенных инфарктов мозга, в т.ч. и клинически «немых») [28]. Считается, что ХНМК имеется у 80 % пациентов со стенозирующим поражением магистральных артерий головы. Для атеросклеротически измененных сосудов головного мозга характерны не только локальные изменения в виде бляшек, но и гемодинамическая перестройка артерий на участке дистальнее атеросклеротических стенозов и окклюзий. Все это приводит к тому, что асимптомные стенозы становятся клинически значимыми [27, 29, 30].

Большое значение имеет и структура бляшек: нестабильные бляшки приводят к развитию артерио-артериальных эмболий и острых нарушений мозгового кровообращения — чаще по типу преходящих. При кровоизлиянии в такую бляшку быстро увеличивается ее объем с нарастанием степени стеноза и усугублением признаков ХНМК. При наличии подобных бляшек гемодинамически значимым будет перекрытие просвета сосуда до 70 %. При наличии поражения магистральных артерий головы мозговой кровоток становится весьма зависимым от системных гемодинамических процессов. Особенно чувствительны такие пациенты к артериальной гипотонии, которая может возникнуть при переходе в вертикальное положение (ортостатическая гипотония), при нарушениях сердечного ритма, приводящих к кратковременному снижению сердечного выброса [31].

Клинические проявления ХНМК

Основными клиническими проявлениями ХНМК являются нарушения в эмоциональной сфере, расстройства равновесия и ходьбы, псевдобульбарные на-

рушения, ухудшение памяти и способности к обучению, расстройства мочеиспускания, постепенно приводящие к дезадаптации больных, включая развитие выраженной когнитивной дисфункции.

В течении ХНМК можно выделить три стадии [3].

При I стадии в клинике доминируют субъективные нарушения в виде общей слабости и утомляемости, эмоциональной лабильности, нарушений сна, снижения памяти и внимания, головных болей. Неврологическая симптоматика не формирует отчетливых неврологических синдромов, а представлена анизорефлексией, дискоординацией, симптомами орального автоматизма. Нарушения памяти, праксиса и гнозиса удается выявить, как правило, только при проведении специальных тестов.

При II стадии появляется больше субъективных жалоб, а неврологическая симптоматика уже может быть разделена на отчетливые синдромы (пирамидный, дискоординаторный, амиостатический, дисмнестический), причем обычно доминирует какой-то один неврологический синдром. Профессиональная и социальная адаптация больных снижается. При III стадии нарастает неврологическая симптоматика, появляется отчетливый псевдобульбарный синдром, иногда — пароксизмальные состояния (в т.ч. эпилептические припадки); выраженные когнитивные нарушения приводят к нарушению социальной и бытовой адаптации, полной потере работоспособности. В конечном итоге ХНМК способствует формированию сосудистой деменции [32]. Когнитивные нарушения являются ключевым проявлением ХНМК, которое во многом определяет тяжесть состояния больных. Зачастую они служат важнейшим диагностическим критерием ХНМК и являются чувствительным маркером для оценки динамики заболевания. Стоит заметить, что локализация и степень сосудистых изменений, которые выявляют при МРТ или компьютерной томографии, только частично соотносятся с наличием, типом и выраженностью нейропсихологических находок. При ХНМК имеет место более выраженная корреляция тяжести когнитивных расстройств со степенью атрофии головного мозга [18]. Коррекция когнитивных нарушений часто имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациента и его родственников.

Основные направления в лечении ХНМК. Фармакотерапевтические эффекты Ницергума (ницерголин)

Основные направления в лечении ХНМК вытекают из этиопатогенетических механизмов, приведших к данному процессу. Основной целью является восстановление или улучшение перфузии мозга, что напрямую связано с лечением основного заболевания: АГ, атеросклероза, заболеваний сердца с устранением сердечной недостаточности. С учетом разнообразия патогенетических механизмов, лежащих в основе ХНМК, предпочтение нужно отдавать средствам, оказывающим

комплексное вазоактивное, полинейромедиаторное, антиоксидантное, антиагрегантное, нейропротективное и метаболическое действия. В связи с этим обоснованным является применение препаратов, сочетающих несколько механизмов действия. К таким лекарственным средствам относится Ницериум (ницерголин, 1,6-диметил-8β-(5-бром-никотиноил-оксиметил)-10α-метоксиэрголин) — α-адреноблокатор, который благодаря наличию в молекуле двух функциональных центров (никотиновая кислота и эрголин) обладает весьма обширной фармакодинамикой.

Ницериум (ницерголин) обладает выраженным вазодилатирующим свойством, что связано с блокадой α1-адренорецепторов в сосудистой стенке, а также избирательной тропностью к сосудам головного мозга [33]. Данное действие приводит к расширению кровеносных сосудов, уменьшению их сопротивления и усилению притока крови. Кроме α-адреноблокирующего действия, вазодилатирующий эффект Ницериума (ницерголина) реализуется за счет присутствия в его молекуле остатка никотиновой кислоты, благодаря чему препарат обладает непосредственным спазмолитическим эффектом, что удачно дополняет и потенцирует его вазодилатирующее действие.

В результате вазотропного действия Ницериума (ницерголина) и повышения мозгового кровотока улучшаются метаболические процессы в нейронах, в частности оптимизируется энергообеспечение, активизируются утилизация кислорода и глюкозы, синтез АТФ, биосинтез белковых структур, и в итоге реализуются антигипоксические и антиишемические эффекты данного препарата [34].

Кроме того, Ницериум (ницерголин) улучшает кровоснабжение мозга за счет реализации антиагрегантных свойств. Восстанавливая эластичность эритроцитов и снижая агрегацию тромбоцитов, Ницериум (ницерголин) улучшает процессы микроциркуляции [35].

Нейропротекторные свойства Ницериума (ницерголина) проявляются в способности стимулировать обратный захват глутамата и препятствовать развитию опосредованных глутаматом нейротоксических эффектов при гипоксии, оказывать антиапоптозный, нейротрофический эффекты, регулировать обмен кальция в нервной ткани. Несколько лет назад был выявлен еще один компонент ноотропного и вазотропного эффектов Ницериума (ницерголина) — стимуляция мозгоспецифичной синтазы оксида азота. Доказано вовлечение оксида азота в процессы обучения и памяти, что расширило спектр его применения у пациентов с когнитивными нарушениями, а также у людей, чья деятельность требует повышенной концентрации внимания и повышенной способности к запоминанию. Поскольку ослабление холинергической нейромедиации в настоящее время рассматривается как ведущее звено в развитии возрастных когнитивных дисфункций, Ницериум (ницерголин) благодаря его нейромедиаторным

эффектам можно рассматривать как препарат выбора у данного контингента больных. Он повышает количество М-холинорецепторов в центральной нервной системе, повышает активность холинацетилтрансферазы и снижает активность ацетилхолинэстеразы, восстанавливает возраст-зависимый дефицит ацетилхолина и усиливает его выделение в коре головного мозга, тем самым значительно усиливая когнитивные функции пациента [36].

Клиническая эффективность применения Ницериума (ницерголина) у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

Обнаруженное в результате исследований *in vitro* свойство ницерголина влиять на церебральный кровоток и окислительный стресс [37] способствовало активному применению данного препарата при острой и хронической ишемии головного мозга. Так, результаты рандомизированного клинического исследования, проведенного в 1997 году L.D. Piff, с участием 60 пациентов с церебральным инфарктом, получавших лечение ницерголином (10 мг 3 раза в день) в течение трех месяцев, продемонстрировали улучшение когнитивных функций и увеличение скорости кровотока в средней и передней артериях головного мозга. Увеличение скорости мозгового кровотока в сосудах мозга также наблюдалось после внутривенного введения 2 мг ницерголина, при этом у пациентов не было отмечено эпизодов повышения артериального давления или парциального давления углекислого газа в артериальной крови [35].

Результаты другого исследования выявили повышение скорости мозгового кровотока в правой затылочной доле у пациентов с сосудистой деменцией, которые получали терапию ницерголином в дозировке 5 мг 3 раза в день [38].

В работе Е.Н. Свищенко и соавт. (1999) изучалась эффективность применения ницерголина в высоких (60 мг/сут) и традиционных (30 мг/сут) дозах у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В исследовании приняли участие 30 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, основной причиной которой была артериальная гипертензия. Пациенты были распределены на две группы: в 1-й группе (n = 15) ницерголин назначали в стандартной дозе (30 мг/сут), во 2-й (n = 15) дозу препарата повысили до 60 мг/сут. Курс лечения составил 6 нед. В среднем возраст больных составил $61,2 \pm 2,7$ года. Пациенты обеих групп были сопоставимы по характеру жалоб, возрасту, клиническим проявлениям заболевания и среднему уровню АД. Обследование проводили на 10–14-й день контрольного периода и через 6 нед. лечения ницерголином. В течение контрольного периода всем больным подбирали стандартную антигипертензивную терапию с использованием диуретика гидрохлортиазида (12,5–25 мг/сут) и блокатора β-адренорецепторов атенолола (50–100 мг/сут). Ницерголин назначали только

после стабилизации АД: снижения диастолического АД до 90 мм рт.ст. или не менее чем на 10 %. Препараты, влияющие на мозговой кровоток, реологические свойства крови и оказывающие ноотропное действие, не применяли.

Всем больным были проведены общеклинические исследования, изучены реологические показатели крови (агрегация и адгезивность тромбоцитов), интракраниальная гемодинамика и интеллектуально-мнестическая функция.

При обследовании до начала лечения все пациенты предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, снижение памяти на текущие события, раздражительность, вспыльчивость, нарушение сна, расстройства концентрации внимания, снижение работоспособности.

После курса терапии ницерголином пациенты обеих групп отмечали значительные положительные изменения субъективных проявлений заболевания. Однако более выраженную динамику наблюдали у больных, принимавших препарат в высоких дозах (60 мг/сут). У 9 больных 2-й группы головная боль исчезла, у 4 — снизилась ее интенсивность. Реже отмечали головокружение те, у которых оно возникало (12 чел.), а у 8 больных оно прекратилось.

Эффект ницерголина у больных, принимавших его в дозе 30 мг/сут, также был удовлетворительным, однако менее выраженным. Головная боль исчезла у 4 больных из 13, а у 9 — стала менее интенсивной. Головокружение возникало реже у всех больных.

Как известно, дисциркуляторная энцефалопатия обусловлена нарастающим ухудшением кровоснабжения мозга. Одним из тяжелых ее последствий может быть деменция [32]. В лечении таких больных применение ницерголина приобретает важное значение в связи не только с нейропротекторным и нейротрансмиттерным действием, но и со способностью улучшать мозговой кровоток.

Исходные показатели мозговой гемодинамики у пациентов обеих групп существенно не различались. До лечения максимальная и средняя скорость кровотока в области бифуркации внутренней сонной артерии справа у больных 1-й группы составила соответственно $74,5 \pm 2,8$ и $54,2 \pm 2,1$ см/с; слева — $77,4 \pm 2,9$ и $55,4 \pm 2,2$ см/с; 2-й группы — $71,1 \pm 2,4$ и $59,3 \pm 2,9$ см/с; $76,9 \pm 2,6$ и $57,1 \pm 2,3$ см/с. Суммарные показатели кровотока по средней, передней и задней мозговой артерии, а также по позвоночной артерии у них были в пределах допустимых величин, что можно объяснить неравномерностью поражения сосудистого русла и снижением скорости кровотока в одном регионе наряду с ее повышением в другом. Однако при индивидуальном анализе установлено, что в 1-й группе линейная скорость кровотока была снижена по одной из мозговых артерий у 8 больных, по позвоночной артерии — у 5, в области бифуркации внутренней сонной артерии — у 2; во 2-й группе — соот-

ветственно у 9, 6 и 3. У 7 больных 1-й группы и 8 — 2-й группы отмечено повышение скорости кровотока в различных сосудах. У 12 больных 1-й группы и 13 — 2-й группы выявлена асимметрия кровотока в одноименных сосудах правой и левой стороны на 20 % и более.

После лечения ницерголином существенно улучшились показатели мозгового кровотока у больных с исходным его снижением. У больных, принимавших ницерголин в дозе 60 мг/сут, увеличение линейной скорости кровотока составило 75 % ($p < 0,05$), в дозе 30 мг/сут — эффект также был достоверным, однако менее выраженным: увеличение кровотока составило 58 % ($p < 0,05$). У больных с исходным повышением скорости кровотока после курса терапии отмечали его умеренное снижение в соответствующем русле. И, что особенно важно, в конце лечения у большинства больных значительно уменьшилась асимметрия кровотока: кровоток стал симметричным у 6 из 12 пациентов 1-й группы, еще у 6 больных асимметрия стала менее выраженной. У пациентов, принимавших ницерголин в высоких дозах, результат был более существенным: после лечения ни у одного больного асимметрии не отмечали.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии ницерголина на мозговой кровоток: у больных с исходно сниженными параметрами гемодинамики отмечено увеличение линейной скорости кровотока, а у лиц с гиперперфузией — ее снижение до нормальных значений.

Также необходимо подчеркнуть, что ницерголин не оказывал существенного влияния на показатели системной гемодинамики. Систолическое и диастолическое АД в «острой» пробе (через 2 ч после приема ницерголина) снижалось недостоверно соответственно на 5 ± 2 и 4 ± 2 мм рт.ст. ($p > 0,05$). Следовательно, ницерголин можно назначать больным как с повышенным, так и с нормальным уровнем АД.

В механизме цереброваскулярных поражений важное значение имеют реологические факторы, в частности адгезивность и агрегация тромбоцитов. После лечения ницерголином отмечалось снижение агрегации тромбоцитов у больных 1-й группы с $68,6 \pm 4,0$ до $59,5 \pm 5,0$ % ($p > 0,05$), 2-й — с $75,5 \pm 6,0$ до $58,2 \pm 4,0$ % ($p < 0,05$). Ницерголин также уменьшал способность тромбоцитов к адгезии: у пациентов 1-й группы — с $59,3 \pm 4,0$ до $51,7 \pm 3,0$ % ($p > 0,05$), 2-й — с $62,7 \pm 3,0$ до 45 ± 5 % ($p < 0,05$).

На основании результатов нейропсихологического исследования больных выявлено исходное снижение умственной работоспособности и памяти (зрительной, слуховой и словесной) различной степени выраженности. После курса терапии больные отмечали уменьшение выраженности явлений астении и улучшение сна.

По данным анализа результатов экспериментально-психологического тестирования было установлено, что лечение ницерголином позволило повысить объем воспроизведения зрительных, слуховых и словесных

стимулов после первого предъявления, снизить число повторных предъявлений до полного запоминания материала, повысить умственную работоспособность больных обеих групп. Однако результаты восстановления интеллектуально-мнестических функций у больных 2-й группы превосходили таковые у больных 1-й группы. У больных 2-й группы показатели тестов на зрительную и слуховую память, а также результаты исследования с помощью таблиц Шульце (среднее время нахождения чисел) были лучше, чем в 1-й группе.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что ницерголин обладает комбинированным терапевтическим эффектом: способствует нормализации показателей церебральной гемодинамики, восстановлению нарушенных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Препарат улучшает микроциркуляцию головного мозга, уменьшая агрегацию и адгезивность тромбоцитов. Благодаря ноотропному действию ницерголин положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции. При выборе режима дозирования предпочтительно назначение ницерголина в высоких дозах (60 мг/сут), оказывающих более выраженный эффект на мозговой кровоток, реологические свойства крови и показатели психофункционального статуса по сравнению с традиционным дозированием.

В исследовании Б.Г. Гафурова (2010) также изучалась эффективность ницерголина у 32 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии, основным заболеванием которых был атеросклероз или сочетание атеросклероза с артериальной гипертензией, в возрасте от 60 до 72 лет. Всем пациентам назначалась монотерапия ницерголином по 30 мг 2 р/сут в течение 2 месяцев. До и после лечения больным проводили количественную оценку динамики субъективных симптомов, исследование показателей когнитивного дефицита по методике MMSE, реоэнцефалографию, а также электроэнцефалографию.

При оценке результатов после проведенного лечения у пациентов отмечалось статистически значимое снижение выраженности цефалгического синдрома и проявлений умственной утомляемости, нарушений памяти и сна. На фоне лечения ницерголином у всех пациентов улучшились как суммарный показатель когнитивного дефицита, так и динамика отдельных его составляющих, вследствие чего происходило видимое улучшение социально-бытовой адаптации пациентов. Положительный эффект на фоне лечения препаратом отметили как сами пациенты, так и их ближайшие родственники.

По результатам доплерографии и ЭЭГ-исследований у пациентов на фоне лечения ницерголином достоверно улучшились показатели кровенаполнения церебральных сосудов и снизился их тонус. Таким образом, проведенное клиническое испытание показало, что ницерголин, в основе действия которого лежит улучшение церебральной гемодинамики и активационного гомеостаза мозга, эффективно уменьшает проявления

дисциркуляторной энцефалопатии даже в качестве монотерапии.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании оценивалась эффективность ницерголина в дозе 60 мг/день в течение 6 месяцев при реабилитации 30 пациентов с острыми и хроническими ишемическими нарушениями [35].

Ницерголин продемонстрировал способность улучшать ментальное состояние, что было подтверждено изменением среднего значения по шкале SCAG с 30,03 до 28,1 ($p < 0,01$), а также существенным сокращением среднего латентного периода P300 и времени реакции (от 349,03 до 340,37 мс и от 594,60 до 556,93 мс соответственно). Кроме того, ницерголин улучшил показатели восстановления моторных функций у этих пациентов, поскольку количество пациентов с нарушением от средней до тяжелой степени функции конечностей сократилось, что отразилось в увеличении количества пациентов с нарушениями средней степени. Эти результаты были подтверждены двойным слепым рандомизированным клиническим исследованием (Zylberman M.R., 1998), проводившимся на протяжении 12 недель, в ходе которого оценивалось применение ницерголина 60 мг/день у 48 пациентов с односторонним параличом.

Авторы пришли к выводу, что применение ницерголина в реабилитационном постинсультном периоде способствует ускорению физического и психического выздоровления пациентов с односторонним параличом и значительно улучшает их качество жизни.

Заключение

Таким образом, Ницериум (ницерголин) обладает выраженным терапевтическим потенциалом, что связано с его многогранным фармакологическим профилем как антагониста α -адренорецепторов, модулятора обмена нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина и ацетилхолина), ингибитора агрегации тромбоцитов и стимулятора энергетического обмена, благодаря чему препарат оказывает воздействие на различных взаимосвязанных уровнях.

Результаты многочисленных клинических исследований дают основания полагать, что Ницериум (ницерголин) оказывает положительное воздействие при хронических нарушениях мозгового кровообращения: улучшает церебральную гемодинамику и способствует восстановлению нарушенных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, что обеспечивает быстрый регресс неврологической симптоматики.

Список литературы

1. Romero J.R., Morris J., Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2008. — Vol. 2. — P. 287-303.
2. Boltze J. et al. Neurovascular pathophysiology in cerebral ischemia, dementia and the ageing brain — current trends in basic, translational and clinical research // *Exp. Transl. Stroke Med.* — 2012. — Vol. 4, № 1. — P. 14.

3. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // *Здоров'я України*. — 2006. — Vol. 2, № 58. — P. 4-12.
4. Donnan G.A. et al. *Stroke* // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9624. — P. 1612-1623.
5. Мищенко Т.С., Лебединец В.В., Овсянникова Н.В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // *Международный медицинский журнал*. — 2011. — № 3. — P. 27-32.
6. Van Beek A.H. et al. *Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly* // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2008. — Vol. 28, № 6. — P. 1071-1085.
7. Cipolla M.J. *Control of Cerebral Blood Flow*. — Morgan & Claypool Life Sciences, 2009.
8. Duschek S., Schandry R. *Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension* // *Clin. Auton. Res.* — 2007. — Vol. 17, № 2. — P. 69-76.
9. Bramlett H.M., Dietrich W.D. *Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences* // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2004. — Vol. 24, № 2. — P. 133-150.
10. *Brain Disorders in Critical Illness: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment*. — Cambridge University Press, 2013. — Vol. 2. — 456 p.
11. *Brain Ischemia: New Insights for the Healthcare Professional: 2011 Edition*. — Scholarly Brief. Scholarly Editions, 2012. — 61 p.
12. Yata K., Tomimoto H. *Chronic cerebral hypoperfusion and dementia* // *Neurol. Clin. Neurosci.* — 2014. — Vol. 2, № 5. — P. 129-134.
13. El Ali A. et al. *Mild chronic cerebral hypoperfusion induces neurovascular dysfunction, triggering peripheral beta-amyloid brain entry and aggregation* // *Acta Neuropathol. Commun. BioMed Central Ltd.* — 2013. — Vol. 1, № 1. — P. 75.
14. Finelli P.F., DiMario F.J. *MR imaging and prognosis of hypoxic-ischemic leukoencephalopathy* // *Neurocrit. Care.* — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 119-126.
15. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. *Silent brain infarcts: a systematic review* // *Lancet Neurology.* — 2007. — Vol. 6. — P. 611-619.
16. Bailey E.L. et al. *Pathology of lacunar ischemic stroke in humans — a systematic review* // *Brain Pathol.* — 2012. — Vol. 22, № 5. — P. 583-591.
17. Biffi A., Greenberg S.M. *Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review* // *J. Clin. Neurol.* — 2011. — Vol. 7. — P. 1-9.
18. Nitkunan A. et al. *Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study* // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42, № 1. — P. 133-138.
19. *Hypertension and Brain Mechanisms*. — Elsevier, 2011. — 431 p.
20. Smith E.E. *Leukoaraiosis and stroke* // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41, № 10, Suppl. — P. 139-143.
21. Libon D.J. et al. *From Binswanger's disease to leukoaraiosis: what we have learned about subcortical vascular dementia* // *Clin. Neuropsychol.* — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 83-100.
22. Lypetz-Cancio E. et al. *The population-based Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study (ASIA): rationale and design* // *BMC Neurol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 22.
23. Suwanwela N.C., Chutinetr A. *Risk factors for atherosclerosis of cervicocerebral arteries: Intracranial versus extracranial* // *Neuroepidemiology.* — 2003. — Vol. 22. — P. 37-40.
24. Qureshi A.I., Caplan L.R. *Intracranial atherosclerosis* // *The Lancet.* — 2014. — Vol. 383. — P. 984-998.
25. Mattioni A. et al. *Prevalence of intracranial large artery stenosis and occlusion in patients with acute ischaemic stroke or TIA* // *Neurol. Sci.* — 2014. — Vol. 35, № 3. — P. 349-355.
26. Lanzino G., Rabinstein A.A., Brown R.D. *Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting?* // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — Vol. 84, № 4. — P. 362-387; quiz 367-368.
27. Rijbroek A. et al. *Asymptomatic carotid artery stenosis: past, present and future. How to improve patient selection?* // *Eur. Neurol.* — 2006. — Vol. 56, № 3. — P. 139-154.
28. Saini M. et al. *Silent stroke: Not listened to rather than silent* // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — P. 3102-3104.
29. Евтушенко С.К. *От безмолвных болезней малых сосудов к немым инфарктам* // *Материалы конференции «Рациональная фармакотерапия в неврологии»*. — 2013. — С. 62-68.
30. Евтушенко С.К. и др. *Основные и новые факторы риска, способствующие развитию ишемических инсультов у лиц молодого возраста* // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — № 6 (60). — С. 62-68.
31. Eigenbrodt M.L. et al. *Orthostatic Hypotension as a Risk Factor for Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1996* // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31. — P. 2307-2313.
32. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики*. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — P. 90-95.
33. Winblad B. et al. *Therapeutic use of nicergoline* // *Clinical Drug Investigation.* — 2008. — Vol. 28, № 9. — P. 533-552.
34. Caraci F. et al. *Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity* // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1047, № 1. — P. 30-37.
35. Fioravanti M. et al. *A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline* // *BMJ Open.* — 2014. — Vol. 4, № 7. — P. e005090.
36. Mizuno T. et al. *Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes* // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1066, № 1-2. — P. 78-85.
37. Tanaka M. et al. *Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats* // *Neurosci. Lett.* — 1998. — Vol. 248, № 1. — P. 68-72.
38. Fioravanti M., Flicker L. *Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment* // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — № 4. — P. CD003159.

Получено 25.11.14 ■

Євтушенко І.С., Філімонов Д.О.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

**ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ І ПЕРСПЕКТИВИ
ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НІЦЕРІУМ (НІЦЕРГОЛІН)
ПРИ ХРОНІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО
КРОВООБІГУ
(науковий огляд)**

Резюме. Ніцерголін, похідна речовина алкалоїду ріжків, став застосовуватися в клінічній практиці досить давно, маючи широкий спектр дії, як антагоніст альфа-адренорецептора. Ніцерголін індукує розширення кровоносних судин і прискорює артеріальний кровотік; покращує функції холінергічних і катехоламінових нейротрансмітерів; інгібує агрегацію тромбоцитів; підвищує метаболічну активність, що, у свою чергу, збільшує утилізацію кисню та глюкози; впливає на трофіку нервової тканини; має антиоксидантні властивості. Завдяки своєму впливу на основні патофізіологічні механізми препарат має терапевтичний потенціал при ряді захворювань центральної нервової системи, що супроводжуються порушенням кровообігу. У даній статті наводиться огляд клінічних даних, пов'язаних з ефективністю та безпекою ніцерголіну при лікуванні хронічних порушень мозкового кровообігу, обумовлених різними етіологічними факторами.

Ключові слова: хронічне порушення мозкового кровообігу, Ніцеріум (ніцерголін).

Yevtushenko I.S., Filimonov D.A.
Donetsk National Medical University named after M. Horkyi,
Donetsk, Ukraine

**THERAPEUTIC POTENTIAL AND PROSPECTS
OF NICERIUM (NICERGOLINE)
APPLICATION IN CHRONIC CEREBROVASCULAR
ACCIDENTS
(Scientific Review)**

Summary. Nicergoline, ergot alkaloid derivative, has been applied in clinical practice for a long time, having a broad spectrum of activity as the alpha-adrenoceptor antagonist. Nicergoline induces vasodilation and accelerates arterial blood flow; improves the functions of cholinergic and catecholamine neurotransmitters; inhibits platelet aggregation; enhances metabolic activity that, in turn, increases the utilization of oxygen and glucose; influences nerve tissue trophism; has antioxidant properties. Due to its impact on the basic pathophysiological mechanisms, the drug has therapeutic potential in a number of central nervous system diseases associated with impaired circulation. This article provides an overview of the clinical data related to the efficacy and safety of nicergoline in the treatment of chronic cerebrovascular accidents caused by various etiological factors.

Key words: chronic cerebrovascular accident, Nicerium (nicergoline).