

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА СЕРМИОН (НИЦЕРГОЛИН) В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ( ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**Берданова Ноила Асатуллаевна  
Уринова Дилнавоз Каландар кизи  
Жабборова Рушана Шухрат кизи  
Касимов Арсланбек Атабаевич**

Кафедра неврологии

Самаркандского государственного медицинского университета

### **АННОТАЦИЯ**

*Ницерголин (сермион) является гидратированным полусинтетическим производным эрголина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Фармакотерапевтическая эффективность этого препарата определяется двумя основными свойствами:  $\alpha$ -адреноблолирующим действием, приводящим к улучшению кровотока, и прямым воздействием на церебральные нейротрансмиссивные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую.*

**Ключевые слова:** *ницерголин (сермион), сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера.*

### **ABSTRACT**

*Nicergoline (sermion) is a hydrated semi-synthetic derivative of ergoline (contains an ergoline core and a bromine-substituted nicotinic acid residue). The pharmacotherapeutic efficacy of this drug is determined by two main properties:  $\alpha$ -adrenergic blocking action, leading to an improvement in blood flow, and a direct effect on the cerebral neurotransmitter systems - noradrenergic, dopaminergic and acetylcholinergic.*

**Key words:** *nicergoline (sermion), vascular dementia, Alzheimer's disease.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ницерголин применяют для лечения цереброваскулярной недостаточности, когнитивных нарушений у пожилых, включая различные формы деменции, а также ряда других нарушений, преимущественно сосудистого характера. Препарат был разработан в конце 60-х годов XX века, а в клинической практике он начал использоваться с 70-х годов, вначале в Италии, а затем и в других странах. В настоящее время ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах мира (в Европе, Азии, Латинской Америке). В клиническом аспекте ницерголин первоначально рассматривался как сосудистый препарат,

действующий антагонистически на  $\alpha_1$ -адренергические рецепторы, и его терапевтическую эффективность связывали с расширением сосудов, снижением сосудистого сопротивления и увеличением артериального кровотока. Поэтому он применялся в основном для лечения деменции, обусловленной сосудисто-мозговой недостаточностью. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин обладает гораздо более широким спектром действия – на молекулярном и клеточном уровнях, действуя не только на сосуды, но и форменные элементы крови (тромбоциты) и нейроны. В настоящее время препарат используется при деменциях различного генеза (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция), цереброваскулярных нарушениях (включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, постинсультные нарушения, мигрень), периферических сосудистых расстройствах (облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), нарушениях равновесия вестибулярного генеза, при глаукоме, болезни Паркинсона, а также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

При пероральном приеме препарат имеет линейную фармакокинетику, которая практически не зависит от возраста; он быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи существенного влияния на всасывание ницерголина не оказывает. В отличие от другого производного спорыньи — гидергина, ницерголин, выделяется преимущественно с мочой (80%) в виде метаболитов, и лишь около 20% — с калом. На здоровых добровольцах было показано, что после приема таблетированного препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 3 ч, а период полжизни составляет около 15 ч. Ницерголин обычно назначается в дозе 30 мг 2 раза в день, продолжительность курса терапии составляет от 2 до 12 месяцев и более. В азиатских странах ницерголин обычно применяется в меньших дозах (впрочем, как и другие препараты аналогичного действия).

### **Механизм действия**

Данные многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о широком спектре действия ницерголина, что объясняет его эффективность при различных по этиологии и патогенезу заболеваниях. Он улучшает когнитивные функции вне зависимости от этиологии болезни. На фоне назначения ницерголина отмечается повышение регионального мозгового кровотока, улучшение процессов утилизации глюкозы, активация синтеза белков. Содержащийся в составе молекулы ницерголина остаток никотиновой кислоты оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие на

мышечную оболочку сосудов, особенно сосудов головного мозга и конечностей. В эксперименте было показано, что ницерголин снижает сопротивление сосудов каротидной и вертебрально-базиллярной систем и улучшает церебральный кровоток и метаболизм. Отмечено положительное влияние курсового приема ницерголина на показатели липидного обмена.

Возникающее в результате действия ницерголина улучшение метаболических процессов в паренхиме головного мозга было подтверждено данными спектроскопии. При этом в литературе подчеркивается, что этот препарат положительно влияет на базовые, фундаментальные молекулярные процессы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования деменции. Одним из механизмов действия ницерголина является дезагрегирующий эффект, обусловленный снижением агрегации тромбоцитов и увеличением пластичности эритроцитов, что в сочетании с влиянием на церебральные сосуды приводит к улучшению регионарного мозгового кровотока в ишемизированной ткани. С учетом положительного влияния на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов ницерголин рассматривают в качестве лекарственного средства, снижающего риск развития тромбоэмболических церебральных осложнений. Изучение состояния микроциркуляции бульбарной конъюнктивы показало, что под влиянием курсового лечения ницерголином отмечается ускорение кровотока и уменьшение выраженности сладж-синдрома. Этот эффект чаще регистрировался в артериолах и капиллярах и менее четко — в венах. У  $1/3$  обследованных наблюдалось расширение сопряженных артериол, достигавшее 10% от исходного диаметра, а у 15-30% больных (в зависимости от возраста) отмечалось увеличение количества функционирующих капилляров на единицу площади бульбарной конъюнктивы. У  $1/3$  пациентов пожилого возраста по данным этого исследования наблюдалось исчезновение или уменьшение периваскулярного отека.

В последнее время показано его влияние на процессы нейропластичности и механизмы нейропротекции. При этом важно заметить, что нейропротективные свойства ницерголина не связаны с его непосредственным действием на норадренергические  $\alpha_1$ -рецепторы и на серотонинергические 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы, а носят глобальный характер. В немалой степени это связано со способностью ницерголина, действуя через эндогенные нейротрофические факторы, обеспечивать трофические функции холинергических нейронов, что приводит к их выживанию в патологических условиях, в том числе и при старении. Экспериментальные данные свидетельствуют об увеличении концентрации фактора роста нервов в лобных отделах головного мозга у

старых животных (крыс), которые получали ницерголин. Эти механизмы объясняют способность сермиона (ницерголина) замедлять прогрессирование когнитивных расстройств при сосудистой патологии головного мозга и при болезни Альцгеймера. Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о способности ницерголина «защищать» нейроны от токсического воздействия бета-амилоида, замедляя таким образом прогрессирование болезни Альцгеймера.

В экспериментальных исследованиях был показан нейропротективный эффект ницерголина при гипоксии, даже в условиях гиперкапнии, когда церебральные сосуды находятся в состоянии дилатации, что свидетельствует о его непосредственном влиянии на паренхиму головного мозга. Было установлено, что введение ницерголина в желудочки головного мозга влияет как на артериальное давление, так и на частоту сердечных сокращений у собак в условиях анестезии, а также ингибирует T- и L-типы нейрональных кальциевых каналов. Нейропротективные свойства этого препарата проявляются в защите нейронов от гибели в условиях оксидантного стресса. При назначении ницерголина снижаются процессы перекисного окисления липидов и уменьшается избыточное образование свободных радикалов. Имеются данные, что антиоксидантный эффект ницерголина сопоставим с эффектом классического антиоксиданта токоферола (витамина E). Ницерголин действует также на процесс апоптоза.

Ницерголин повышает синтез ацетилхолина, активируя холинацетилтрансферазу, повышает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, уменьшает распад ацетилхолина путем ингибирования ацетилхолинэстеразы, а также действует на постсинаптические M-холинорецепторы в центральной нервной системе. Он увеличивает уровень ацетилхолина в коре и стриатуме старых животных (крыс), при этом изменения уровня у молодых животных не отмечается. Кроме того, ницерголин восстанавливает связанное с возрастом снижение уровня ацетилхолина в области гиппокампа. Ингибирование ацетилхолинэстеразы при использовании ницерголина вполне сопоставимо с аналогичным эффектом физостигмина, хотя и уступает эффекту такрина. Снижение активности ацетилхолинэстеразы в головном мозге после внутривенного и интраперитонеального введения ницерголина было подтверждено в эксперименте. Выявленные изменения ацетилхолинергической системы у экспериментальных животных сопровождались лучшим выполнением тестов на мнестические функции. Дополнительный положительный эффект ницерголина

обусловлен его влиянием на другие нейротрансмиттерные системы (адренергические, серотонинергические). У животных, получавших ницерголин, отмечается улучшение выполнения заданий, связанных с мнестической деятельностью. При этом степень улучшения возрастает при увеличении продолжительности курса терапии.

Ноотропная и антиамнестическая активность ницерголина была подтверждена на моделях экспериментальной церебральной ишемии и при использовании токсических агентов, избирательно нарушающих мнестические функции.

### **Клинические исследования**

Ницерголин с успехом используется для лечения деменций различного генеза. Положительный эффект препарата в виде уменьшения выраженности когнитивных и поведенческих расстройств отмечается по некоторым данным почти у 89% больных (при назначении плацебо улучшение, обычно преходящее по характеру, отмечается в 26-50% случаев).

В первых исследованиях, посвященных изучению эффективности ницерголина при деменциях, для оценки использовались клиническая гериатрическая шкала Сандоз (SCAG) и шкала общего клинического впечатления (CGI), в последующих работах применялись краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и шкала для оценки болезни Альцгеймера (ADAS).

Различия в клиническом эффекте между группой пациентов, получавших ницерголин, и получавших плацебо, составляет от 5 до 30% — в зависимости от длительности курса терапии и характеристик включенных в исследование больных.

Данные клинических исследований свидетельствуют, что при лечении ницерголином происходит улучшение в состоянии пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией на фоне терапии ницерголином. Кроме того, препарат эффективен и при деменции смешанного (альцгеймеровского и сосудистого) типа. Помимо непосредственного положительного эффекта на когнитивные функции отмечено довольно быстрое уменьшение выраженности апатии.

Так, значительное улучшение отмечено у более молодых больных и у пациентов с менее выраженными когнитивными нарушениями. Кроме того, считается, что терапия ницерголином приводит к заметному улучшению при сосудистой деменции, чем при болезни Альцгеймера или при других типах деменции. Однако возможно, что обусловлено это различиями в дизайне

проведенных к настоящему времени исследований. Любопытно заметить, что влияние терапии на динамику латентности волны P300 когнитивного вызванного потенциала при сосудистой (мультиинфарктной) деменции и болезни Альцгеймера по характеру не отличаются друг от друга.

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после курса терапии ницерголином наблюдается улучшение субъективного состояния в виде уменьшения или прекращения головных болей, головокружения, шума в голове, утомляемости. По данным нейропсихологического тестирования выявлено достоверное уменьшение времени выполнения заданий по таблицам Шульте. Важно заметить, что положительное действие препарата сохранялось в течение длительного времени после окончания курса терапии.

Эффект ницерголина носит дозозависимый характер, что подтверждено результатами электрофизиологических методов исследования. На фоне терапии ницерголином у пациентов с деменцией увеличивается  $\alpha$ - и  $\beta$ -активность на ЭЭГ — в сочетании со снижением  $\theta$ - и  $\Delta$ -волн, что, в свою очередь, коррелирует с улучшением внимания, памяти.

Улучшение в когнитивной сфере происходит параллельно увеличению скорости кровотока в средней и передней мозговых артериях, а также в правой теменной области.

Следует отметить, что ницерголин рассматривается как эффективный препарат для лечения различных типов сосудистой деменции, включая мультиинфарктную деменцию. С увеличением продолжительности курса лечения с 6 мес до 12 мес увеличивается и эффективность терапии. Помимо этого, на фоне лечения ницерголином замедляется прогрессирование когнитивных расстройств, а различия между группой больных, получающих ницерголин, и получающих плацебо нарастают с увеличением срока исследования. В этой связи весьма показательны результаты оценки эффективности ни- церголина при длительной (24 мес) терапии у пациентов с лейкоареозом на фоне артериальной гипертензии, но без деменции, — в группе больных, получавших препарат, отмечалось замедление прогрессирования когнитивных расстройств, а по некоторым нейропсихологическим параметрам (память, внимание) — их улучшение.

Эффективность препарата при умеренной и выраженной болезни Альцгеймера была подтверждена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в 33 европейских центрах (Италии, Швеции, Великобритании, Бельгии и Германии).

Еще одним из показаний для назначения этого препарата являются постинсультные нарушения. Помимо улучшения в когнитивной сфере, что подтверждается данными исследования волны P300 когнитивного вызванного потенциала, у пациентов отмечено и уменьшение выраженности постинсультного двигательного дефекта. Наиболее значительный результат отмечен у больных с меньшей степенью гемипареза. Таким образом, применение ницерголина у пациентов, перенесших инсульт, улучшает течение реабилитационного периода, ускоряет восстановление как когнитивных, так и двигательных функций, положительно сказываясь в конечном итоге на качестве жизни пациентов.

Исследования эффективности ницерголина при болезни Паркинсона немногочисленны, однако и тут было отмечено уменьшение выраженности когнитивных, эмоционально-личностных и поведенческих расстройств на фоне терапии этим препаратом.

Положительное действие ницерголина отмечено и при мигрени. Оно заключается в уменьшении выраженности головной боли и прекращении приступов.

Показанием для назначения ницерголина являются также нарушения равновесия, обусловленные вестибулярной дисфункцией. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о способности этого лекарственного средства улучшать компенсацию вестибулярных нарушений, благодаря его допаминергическим эффектом. У больных с нарушениями равновесия и головокружением как ведущим симптомом положительная динамика в состоянии, сопровождающаяся и улучшением качества жизни, отмечается в 44—78% случаев. Результаты клинической оценки были подтверждены данными постурографии. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после курса терапии ницерголином отмечено уменьшение головокружения, уменьшение или исчезновение пошатывания при выполнении пробы Ромберга.

### **Безопасность и переносимость**

Препарат характеризуется хорошей переносимостью. В частности, характер, частота возникновения и выраженность побочных реакций у пациентов, получающих ницерголин, вполне сопоставимы с действием плацебо. При этом, даже если побочные явления и возникают, то они имеют тенденцию к снижению по мере продолжения терапии. Среди побочных реакций, довольно типичных для всего класса производных спорыньи, следует отметить жалобы на сухость во рту, запоры, диарею. При пероральном приеме препарата

систолическое и диастолическое давление существенно не меняются, и лишь иногда слегка снижаются (без статистически значимой разницы с больными, получающими плацебо). При однократном внутривенном введении ницерголина уже на 5-й минуте было выявлено снижение артериального давления, которое к концу первого часа возвращалось к исходному уровню. В связи с этим подчеркивается определенная осторожность при внутривенном введении ницерголина пациентам старших возрастных групп. У пациентов с исходно высоким артериальным давлением после введения препарата может отмечаться головная боль распирающего характера.

Как было установлено В. Winblad и соавт., в группе пациентов, получавших ницерголин, побочные эффекты, потребовавшие прекращения лечения, отмечались в 8,5% случаев, в группе, получавшей плацебо, — в 8,3% случаев. На фоне терапии ницерголином не отмечается статистически значимых изменений витальных функций и лабораторных показателей, за исключением некоторого повышения в ряде случаев уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, которое не сопровождается какой-либо клинической симптоматикой. Однако это необходимо учитывать у больных с указанием в анамнезе на подагру.

### **ВЫВОДЫ:**

Таким образом, ницерголин используется в клинической практике почти 40 лет. За это время накопился значительный опыт применения этого препарата при различных по патогенезу состояниях. И если первоначально ницерголин рассматривался как исключительно «сосудистое» лекарственное средство, приводящее к улучшению церебрального кровотока вследствие антагонистического влияния на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, то в дальнейшем был продемонстрирован существенно более широкий спектр его действия. Ницерголин положительно влияет на холинергическую и катехоламинергическую нейротрансмиттерные системы, ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшает церебральный метаболизм, увеличивая утилизацию кислорода и глюкозы, обладает антиапоптозной, антиоксидантной и нейротрофической активностью. Все это позволяет рассматривать ницерголин не только в качестве симптоматического средства, но и средства, обладающего нейропротективным действием. Сочетание эффективности с хорошей переносимостью делают препарат сермион (ницерголин) весьма востребованным, особенно в нейрогериатрической практике.



## **ЎИТЕРАТУРА (REFERENCES)**

1. Akramova D. et al. Stroke incidence and association with risk factors in women in Uzbekistan //Cerebrovascular Diseases. – Allschwilerstrasse 10, Ch-4009 Basel, Switzerland : Karger, 2017. – T. 43.
2. Bobomuratov T.A., Sharipova O.A., Akramova N.T. Assessing the impact of secondary prevention among boys with bronchiectasis and delayed pubertal development // Science and Innovations in the Globalized world. San Diego, 2016. Vol. 1. P. 114-119.
3. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus.//American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10(7) 473-478.
4. M. I. Kamalova, N.K.Khaidarov, Sh.E.Islamov, Pathomorphological Features of hemorrhagic brain strokes, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp. 101-105
5. Kamalova Malika Ilkhomovna, Islamov Shavkat Eriyigitovich, Khaidarov Nodir Kadyrovich. Morphological Features Of Microvascular Tissue Of The Brain At Hemorrhagic Stroke. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2020. 2(10), 53-59
6. Khodjiev D. T., Khaydarova D. K., Khaydarov N. K. Complex evaluation of clinical and instrumental data for justification of optive treatment activities in patients with resistant forms of epilepsy. American Journal of Research. USA. № 11-12, 2018. C.186-193.
7. Khodjiev D. T., Khaydarova D. K. Clinical and neurophysiological characteristics of post-insular cognitive disorders and issues of therapy optimization. Central Asian Journal of Pediatrics. Dec.2019. P 82-86
8. Kasimov, Arslanbek; Abdullaeva, Nargiza; Djurabekova, Aziza; Shomurodova, Dilnoza//Features of diagnosis and clinic of post-traumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366) . Jul-Sep2020, Vol. 12 Issue 3, p1788-1792. 5p.
9. Kasimov Arslanbek Atabaevich, Bozorova Sabohat Normo'min qizi, & Gulkhayo Eshmatovna Zhumanova. (2022). Results of a study of clinical and neurophysiological changes in patients with post-traumatic epilepsy with concomitant somatic diseases on the basis of complex drug therapy. World bulletin of public health 10, 186-190
10. Kasimov Arslanbek Atabaevich. (2022). Dynamics of clinical and neurophysiological changes against the background of complex medical therapy in

patients with posttraumatic epilepsy with concomitant somatic diseases. *Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal*, 2(03), 78–87.

11. Khudaynazarova Muattar Tokhirjonovna, Ruziyev Jononbek Elmurodovich, & Kasimov Arslanbek Atabayevich. (2022). Peculiarities of diagnosis and clinical picture of posttraumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases. *World bulletin of public health*, 10, 121-126.

12. Uralov, F. S. ., Khurramov, M. B. ., Kasimov, A. A. ., & Mamurova, M. M. . (2022). Modern Methods of Epilepsy Treatment and Prevention of Tactical and Therapeutic Errors in Epilepsy Treatment. *International Journal Of Health Systems And Medical Sciences*, 1(4), 374–377.

13. Шомуродова Д. С., Джурабекова А. Т., Мамурова М. М. Особенности и прогноз поражения нервной системы у беременных женщин с преэклампсией характеризующиеся методами функциональной диагностики //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.

14. Мамурова, М., Рузиева, Ш., Олланова, Ш., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2015). Клинико-неврологические особенности Хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных Артериальной гипертензией, у пациентов молодого возраста. *Журнал вестник врача*, 1(4), 39-42.

15. Мамурова, М. М., Джурабекова, А. Т., & Игамова, С. С. (2021). Оценка когнитивных вызванных потенциалов головного мозга (р-300) у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией. *журнал неврологии и нейрохирургических исследований*, 2(1).

16. Nurullaevna, R. H., & Mamadievich, R. Z. (2023). Innervation Relationships of the Gallbladder Nerve Apparatus with Spinal and Rheumatic Nerve Ganglia (Literature Review). *Eurasian Medical Research Periodical*, 18, 105-108.

17. Рузиева, Ш., Мамурова, М., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2016). Клиническая характеристика больных с транзиторными ишемическими атаками. *Журнал проблемы биологии и медицины*, (2 (87)), 79-82.