

Фармакодинамика и новые аспекты церебровазопротекторной активности ницерголина

По материалам XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии» (27-29 апреля, г. Судак, АР Крым)



И.В. Полевик

Разработка и изучение нейропротекторных средств для профилактики и лечения цереброваскулярной патологии – актуальные задачи современной фармакологии и клинических нейронаук. Один из самых популярных препаратов с нейротрофической и ноотропной активностью ницерголин известен более 40 лет, но появляются новые публикации, в которых обсуждаются особенности фармакодинамики данной молекулы и возможности клинического применения ее множественных эффектов. Современные представления о механизмах действия ницерголина с точки зрения фармаколога представил кандидат медицинских наук Игорь Венедиктович Полевик (кафедра фармакологии ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь).

– Разработка ницерголина – полусинтетического производного алкалоида спорыньи, состоящего из 5-бромоникотиновой кислоты, этерифицированной эрголином, датируется концом 1960-х годов. Первоначально ницерголин создавался как вазотропное средство и долгое время применялся в основном для лечения цереброваскулярных заболеваний. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин оказывает широкий спектр воздействия на нейрональном уровне, в том числе повышает синаптическую пластичность. Это позволило использовать препарат для лечения деменции, как нейродегенеративной, при болезни Альцгеймера, так и сосудистой.

В настоящее время сфера клинического применения ницерголина включает цереброваскулярные заболевания (последствия инсульта, хроническая церебральная ишемия, мигрень), заболевания периферических сосудов (органическая и функциональная артериопатия конечностей, синдром Рейно, хориоретинальные расстройства), когнитивные нарушения различной этиологии, вестибулярные нарушения центрального генеза, глаукому, болезнь Паркинсона, симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, свидетельствующие о возможной доброкачественной гиперплазии простаты.

Основу химической структуры ницерголина составляют никотиновая кислота и эргалин, которые и обуславливают широкий спектр фармакологической активности препарата. По данным литературы, у ницерголина насчитывается больше десяти механизмов действия и клинических эффектов. В первую очередь следует перечислить рецепторные взаимодействия.

Ницерголин влияет как на моноаминергические, так и на холинергические системы: блокирует α_1 -адренорецепторы, в частности α_{1A} -адренорецепторы резистивных сосудов, α_2 -адренорецепторы (в меньшей степени), серотониновые рецепторы подтипов 5HT_{2A} и 5HT_{1A} (в меньшей степени), а также дофаминовые рецепторы D1 и D2. В то же время ницерголин повышает плотность дофаминовых рецепторов и активизирует обмен катехоламинов в головном мозге (G. Arcari et al., 1968; A. Moretti et al., 1988; P.C. Мирзоян и соавт., 1991; M. Alvarez-Guerra et al., 1999; B. Winblad et al., 2000, 2008 и др.).

Блокада кальциевых каналов миоцитов сосудистой стенки (Heitz et al., 1986; K. Takahashi, N. Akaike, 1990; G. Ladurper et al., 1991 и др.) наряду с антиадренергическим действием лежит в основе вазодилататорного эффекта ницерголина. Под действием препарата расширяются мозговые артерии, повышается линейная и объемная скорость кровотока, улучшается кровоснабжение различных структур головного мозга (в том числе кохлеарный кровоток), что было показано как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях у человека (G. Arcari et al., 1968; H. Morisaki et al., 1994; B. Winblad et al., 2008 и др.). Таким образом, сосудистые механизмы действия ницерголина обуславливают его антиишемический эффект, который широко применяется на практике. Восстанавливая эластичность эритроцитов и снижая агрегацию тромбоцитов, ницерголин дополнительно улучшает процессы микроциркуляции и транскапиллярного обмена (C. Praga, 1980; Л.Д. Сидорова и соавт., 1991; О.В. Коркушко и соавт., 1999 и др.).

Повышая активность холинацетилтрансферазы – фермента, катализирующего синтез ацетилхолина, одновременно подавляя активность ацетилхолинэстеразы и увеличивая количество М-холинорецепторов в структурах центральной нервной системы, ницерголин компенсирует возрастзависимый дефицит ацетилхолина и усиливает его выделение в коре головного мозга (Matsuoka et al., 1990; N. Ogawa et al., 1993 и др.), что объясняет ноотропную и антиамнестическую активность препарата. В одном из недавних исследований ницерголин продемонстрировал способность активировать транспортеры глутамата в нейронах коры головного мозга, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации данного нейротрансмиттера и подавлению феномена глутаматной эксайтотоксичности (Nishida et al., 2004).

В ряде исследований изучались нейротрофические свойства ницерголина.

Показано, что ницерголин повышает уровень NGF – фактора роста нервной ткани в головном мозге (Nishio et al., 1998; Giardino et al., 2002), а также усиливает синтез белков и нуклеиновых кислот (P. Chandra, A. Paul, 1985).

Активируя синтез оксида азота и утилизацию кислорода и глюкозы нейронами, а также повышая уровень аденозинтрифосфата и активность аденилатциклазы, ницерголин оказывает антигипоксическое действие (M. Le Poncin-Lafite et al., 1994). Повышая активность ферментов антиоксидантной защиты, препарат угнетает перекисное окисление липидов (M. Tanaka et al., 1997, 1998, 1999). В последнее время появились данные о том, что ницерголин повышает уровень субстанции P у пациентов с ишемическим повреждением базальных ганглиев (Y. Nishiyama, 2010).

Наибольшее количество публикаций посвящено ноотропным свойствам ницерголина. Ницерголин активирует когнитивные процессы и оказывает антиамнестический эффект, устраняет или ослабляет когнитивные, поведенческие, аффективные и соматические расстройства у пожилых лиц с деменцией

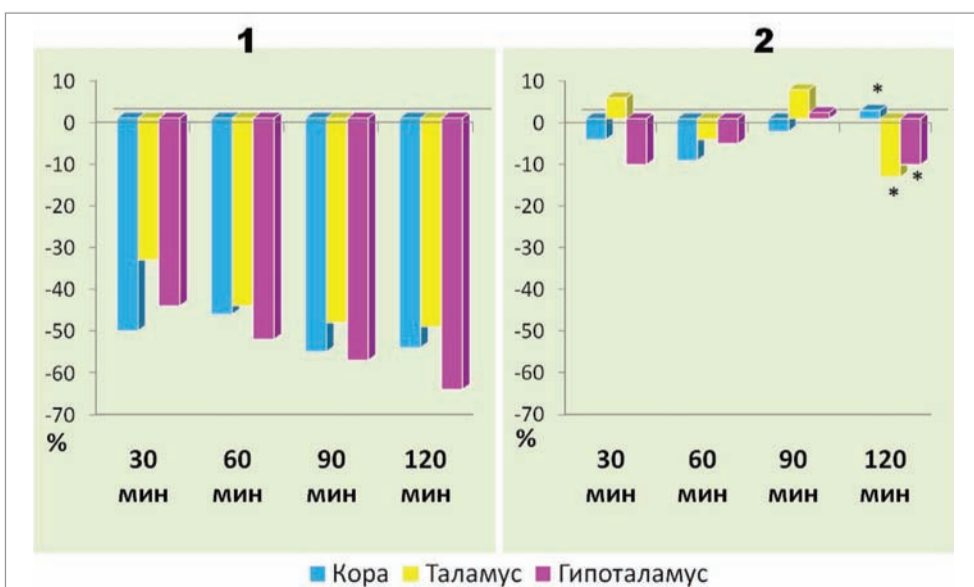


Рис. 1. Динамика внеклеточного сопротивления нервной ткани различных отделов мозга в контрольном опыте (1) и при проведении опыта после введения ницерголина (2)

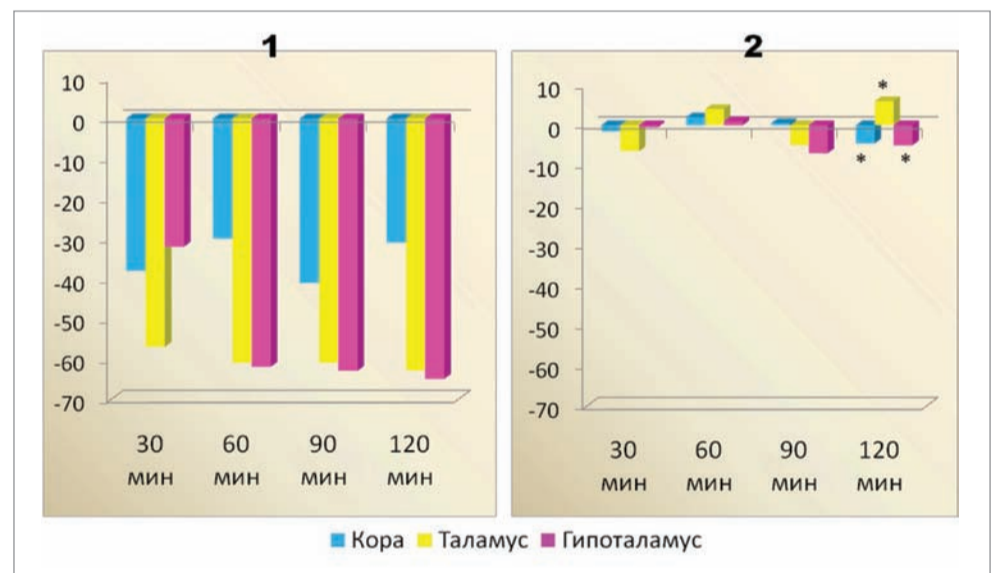


Рис. 2. Динамика внутриклеточного сопротивления нервной ткани различных отделов мозга в контрольном опыте (1) и при проведении опыта после введения ницерголина (2)

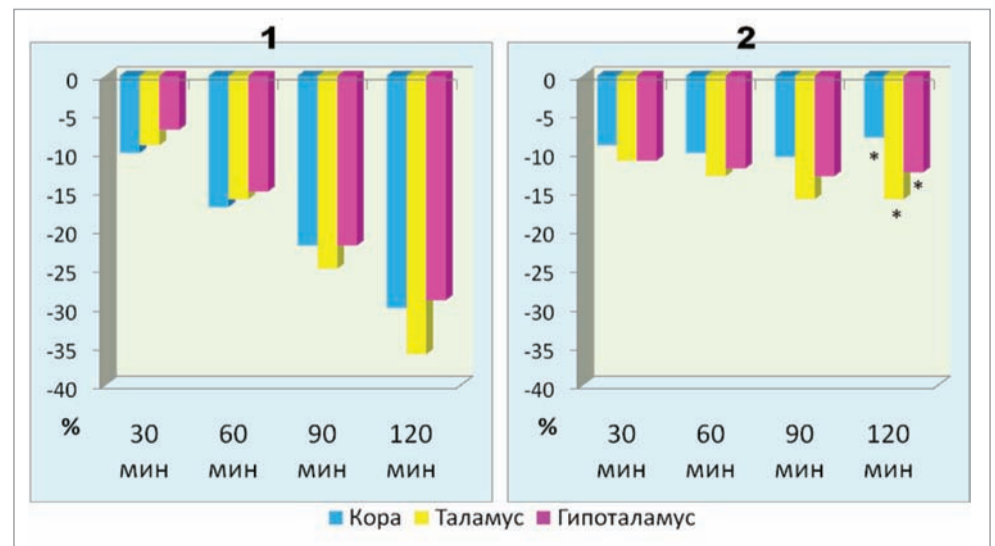


Рис. 3. Динамика напряжения кислорода в тканях различных отделов мозга в контрольном опыте (1) и при проведении опыта после введения ницерголина (2)

