## Фармакодинамика и новые аспекты церебровазопротекторной активности ницерголина

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

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 эрголин, которые и обусловливают 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  $\alpha_1$ -адренорецепторы, в частности  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы резистивных сосудов, а2-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 активирует обмен катехоламинов в головном мозге (G. Arcari et al., 1968; A. Moretti et al., 1988; Р.С. Мирзоян и соавт., 1991; М. Аlvarez-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. Ladurner 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 обусловливают 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.).

-10 -20 -20 -30 -30 -40 -40 -50 -50 -60 -60 -70 -70 % 60 30 60 120 мин мин мин мин мин мин мин ■ Кора Таламус Гипоталамус

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

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.



И.В. Полевик

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 (М. Le Poncin-Lafitle et al., 1994). Повышая активность ферментов антиоксидантной защиты, препарат угнетает перекисное окисление липидов (М. Тапака et al., 1997, 1998, 1999). В последнее время появились данные о том, что ницерголин повышает уровень субстанции Р у пациентов с ишемическим повреждением базальных ганглиев (Ү. 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

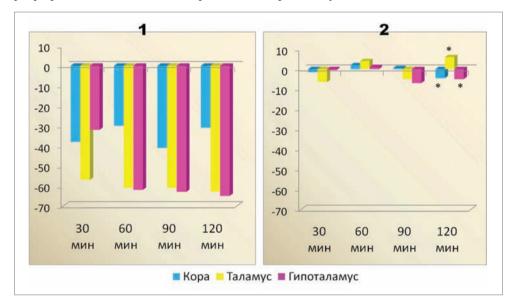


Рис. 2. Динамика внутриклеточного сопротивления нервной ткани различных отделов мозга в контрольном опыте (1) и при проведении опыта после введения ницерголина (2)

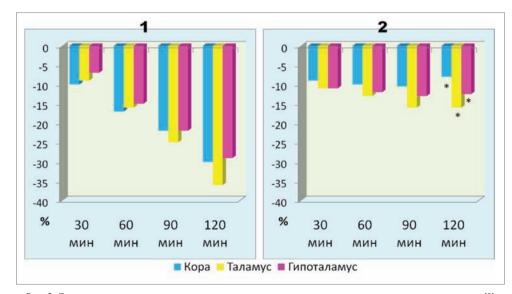


Рис. 3. Динамика напряжения кислорода в тканях различных отделов мозга в контрольном опыте (1) и при проведении опыта после введения ницерголина (2)

www.health-ua.com НЕВРОЛОГІЯ • КОНФЕРЕНЦІЯ

различной этиологии (U. Shindler et al., 1984; Т.А. Воронина и соавт., 1988; Y. Matsuoka et al., 1990; W. Max, 1996; M. Fioravanti, L. Flicker, 2001; Л.Л. Корсунская и соавт., 2004, 2005, 2006 и др.).

Существуют данные о том, что ницерголин устраняет инсомнию цереброваскулярного генеза (Ү. Катізакі, 2004), способствует заживлению диабетических повреждений роговицы глаза (H. Abdelkader et al., 2010), а также улучшает отток мочи у пациентов с аденомой простаты, что, вероятно, связано с блокированием  $\alpha_{IA}$ -адренорецепторов.

Таким образом, ницерголин обладает многовекторным фармакологическим потенциалом, который находит место в клинике при различных патологических состояниях.

Большинство авторов отмечали вышеперечисленные эффекты ницерголина при назначении препарата длительными курсами — 2-3 месяца. В связи с тем что в доступных литературных источниках недостаточно информации об антигипоксическом и противоотечном эффектах ницерголина, цель нашего экспериментального исследования — изучить влияние препарата на кислородный и водно-электролитный баланс головного мозга при моделировании транзиторных цереброваскулярных расстройств (ЦВР).

Сутью методики моделирования ЦВР является обратимое воздействие на организм в течение нескольких часов комбинацией трех факторов: гипокинезии, антиортостаза и укачивания. Указанная методика была рекомендована и одобрена Фармакологическим центром МЗ Украины в качестве неинвазивного способа моделирования преходящих ЦВР по типу транзиторных ишемических атак (А.И. Бекетов, И.В. Полевик, И.Д. Сапегин, 2002) и широко применяется нами для изучения и оценки цереброваскулярной и нейропротекторной активности различных лекарственных препаратов.

Эксперимент проводили на кроликах, у которых стереотаксическим способом в различные структуры головного мозга таламус (центральное ядро), гипоталамус (regio subthalamica), затылочную и лобную кору – были внедрены платиновые микроэлектроды для прямой регистрации парциального давления кислорода в тканях методом полярографии и проведения внутримозговой электроимпедансометрии, позволяющей оценить степень внутри- и внеклеточной гипергидратации. Показатели регистрировали до начала эксперимента (исходный уровень), а также через 30, 60, 90 и 120 мин после начала экстремального воздействия. Динамику показателей вычисляли в относительных единицах по сравнению с исходной величиной, которую принимали за 100%. О достоверности изменений судили после статистической обработки результатов с определением критерия Стьюдента.

В контрольной группе внеклеточное электрическое сопротивление ткани таламуса, гипоталамуса и коры головного мозга через 2 ч экстремальных воздействий снижалось на 50-60%, что указывало на нарастающую гипергидратацию нервной ткани и угрозу отека мозга. В группе животных, которым до начала эксперимента внутривенно вводили ницерголин из расчета 0,2 мг/кг массы тела, динамика этого показателя была минимальной. Через 2 ч наблюдалось лишь незначительное снижение сопротивления в ткани таламуса и гипоталамуса, что соответствовало повышению гидратации внеклеточного пространства на 10% (рис. 1). Внутриклеточное

сопротивление на фоне экстремальных воздействий в контрольной группе также достоверно увеличивалось, а в группе предварительного введения ницерголина динамика данного показателя нивелировалась (рис. 2). В коре больших полушарий ницерголин полностью предотвращал развитие как внутриклеточного, так и внеклеточного отека ткани, вызываемых экстремальным воздействием. В подкорковых структурах при проведении опыта на фоне действия ницерголина внутриклеточный отек ткани не развивался, а внеклеточный регистрировался только к концу указанного воздействия, причем степень его выраженности была существенно ниже, чем при проведении опыта без предварительного введения препарата.

Двухчасовое воздействие экстремальными факторами приводило к снижению напряжения кислорода в ткани таламуса и гипоталамуса на 30%, а в коре головного мозга — на 35% относительно исходных показателей. В группе ницерголина также отмечалось постепенное развитие гипоксии перечисленных структур, но ее степень была достоверно ниже, чем в контрольной группе: напряжение кислорода через 2 ч снизилось на 12-15% (рис. 3).

По результатам эксперимента можно сделать вывод о том, что профилактическое введение ницерголина предотвращает развитие нарушений водно-электролитного баланса и значительно уменьшает степень гипоксии в коре головного мозга, таламусе и гипоталамусе при моделировании ЦВР по типу транзиторных

ишемических атак, что свидетельствует о наличии у данного препарата антигипоксических и противоотечных свойств.

Анализ как литературных, так и собственных данных позволяет сделать вывод, что ницерголин обладает множественными фармакологическими эффектами (цереброселективным, вазодилатирующим, противоотечным, антигипоксантным, антиоксидантным, антиагрегантным, нейротрофическим, ноотропным, антиамнестическим), которые находят применение в лечении различных заболеваний центральной нервной системы, первично или вторично обусловленных нарушением кровоснабжения головного мозга.

Подготовил **Дмитрий Молчанов** 





НІЦЕРІУМ. Скорочена інструкція для медичного застосування. Будь ласка, перед призначенням препарату уважно прочитайте повну інструкцію!

Склад. 1 калсула містить ніцерголіну 30 мг. 1 таблетка містить ніцерголіну 10 мг. Фармакотерапевтична група. Периферичні вазодилататори. Алкалоїди ріжків. Код АТС СО4А ЕО2. Показання. Для лікування станів, що характеризуються погіршенням когнітивної функції, станів після інсульту, судинної деменції (муньтиніфарктна деменції», регенеративних станів, пов'язаних із деменціїю (сенільна та пресевінням а перевінням а перевінням препарат сприятивної функції, але й на порушення настрою та поведінки — позитивної впливає на рівень бадьорсті, здатність до концентрації та емоційний стан. Протипоказання. Підвищена чутливість до мінцерголіну, інших акалоїдів ріжків, або до будь-якого з інгредісніїв препарату. Неццодавно перенесений інфаркт міокарда, гострі кровотечі, тяжка брадикардія (-60 удукв), аргеріальна гіпотенів, оргогатична дисрегуляція, одночасне лікування сумоть — чи Б-рецептори. Період разтічості і слудвання груддю. Дитячий вік. Застосування туму період вагітності і слудвання груддю. Дитячий вік. Застосування туму період вагітності об годування груддю. Ницерголін не стід призначати пунаначати пунаначати пунаначати пунаначати пунаначати пунаначати пунаначати пунаначати пунанах пунана препарату міститься у повній інструкції для медичного застосування, тому призначення препарату без ознайомлення з нею є неприпустимим.