

# Ницерголин в терапии сосудистых когнитивных расстройств

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya\_i\_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Ницерголин в терапии сосудистых когнитивных расстройств. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (14): 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-14-10-16

*В статье обсуждаются аспекты применения ницерголина в качестве симптоматического средства при когнитивных нарушениях. Представлены результаты клинических исследований эффективности применения ницерголина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями, сосудистыми когнитивными нарушениями разной степени выраженности. Проанализирована возможность использования ницерголина при болезни Альцгеймера и смешанной деменции. Приведены данные о безопасности терапии ницерголином.*

**Ключевые слова:** *сосудистые когнитивные расстройства, умеренные когнитивные нарушения, постинсультные когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, смешанная деменция, сосудистая деменция, ницерголин, лечение*

**Н**ицерголин (Сермион®) – гидратированное полусинтетическое производное эрготамина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Препарат характеризуется широким спектром действия: будучи антагонистом альфа-1-адренорецепторов, он содействует расширению сосудов и увеличению артериального кровотока, положительно воздействует на норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую нейротрансмиттерные системы, способствует уменьшению агрегации тромбоцитов, увеличению потребления тканью мозга кислорода и глюкозы; предположительно обладает нейротрофическими и антиоксидантными свойствами [1]. Ницерголин способствует снижению интенсивности анаэробного гликолиза и оптимизации потребления кислорода и глюкозы мозгом. Согласно результатам исследований, на фоне применения препарата отмечаются уменьшение сопротивления церебральных сосудов, повышение эластичности сосудистой стенки и, как следствие, улучшение кровообращения в наиболее уязвимых зонах, в том числе зонах терминального кровообращения.

Важным эффектом ницерголина является его предположительное влияние на процессы нейропластичности в результате воздействия на норадренергические альфа-1- и серотонинергические 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы, что в свою очередь способствует дополнительному улучшению выживания холинергических нейронов [2]. В ряде исследований описано предположительное влияние ницерголина на эндогенные нейротрофические факторы, в частности в отношении увеличения уровня фактора роста нервов [3]. Особенно интересным представляется действие ницерголина на синтез ацетилхолина. Активируя холинацетилтрансферазу, препарат способствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических терминалей, одновременно замедляя разрушение ацетилхолина вследствие ингибирования ацетилхолинэстеразы [2]. Дополнительное моделирование активности центральных М-холинорецепторов делает ницерголин перспективным в лечении когнитивных нарушений, ассоциированных с холинергическим дефицитом (болезнь Альцгеймера (БА), болезнь диффузных телец Леви, смешанные сосудистые и нейродегенеративные когнитивные расстройства) [3].



Побочные эффекты препарата выражены мягко и носят в основном преходящий характер. Согласно результатам некоторых исследований, профиль безопасности ницерголина сравним с профилем плацебо [4, 5]. Наиболее частыми побочными реакциями являются сухость во рту, запор, диарея. На фоне терапии не отмечается значимого снижения артериального давления (АД). При использовании ницерголина не выявлено статистически значимых изменений лабораторных показателей, исключая потенциальное повышение уровня мочевой кислоты, без какой-либо клинической симптоматики [3]. После приема 30 мг ницерголина внутрь максимальные концентрации MMDL ( $21 \pm 14$  нг/мл) и MDL ( $41 \pm 14$  нг/мл) достигаются примерно через один и четыре часа соответственно, затем концентрация MDL снижается с периодом полувыведения 13–20 часов [3]. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина.

М. Fioravanti и соавт. [6] провели метаанализ результатов всех рандомизированных контролируемых исследований ницерголина, опубликованных в базах MEDLINE, Cochrane, EMBASE до 2013 г., с целью оценки его профиля безопасности. Всего в метаанализ вошло 29 исследований. В частности, 15 из них были посвящены оценке эффективности ницерголина при цереброваскулярных заболеваниях, пять – анализу эффективности ницерголина при деменции. Проведенный авторами анализ показал, что пациенты в группе ницерголина достоверно реже, чем пациенты группы плацебо, прекращали лечение из-за побочных эффектов (относительный риск (ОР) 0,92; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,7–1,21). Частота любых нежелательных явлений была несколько выше на фоне приема ницерголина (ОР 1,05; 95% ДИ 0,93–1,2). Тем не менее частота серьезных нежелательных явлений в группе ницерголина была ниже (ОР 0,85; 95% ДИ 0,50–1,45), чем в группе плацебо. Частота тревоги в группе ницерголина была достоверно ниже, чем в группе плацебо ( $p = 0,01$ ). Ни в одном исследовании не сообщалось о случаях фиброза или эрготизма на фоне применения ницерголина. Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют считать профиль безопасности ницерголина благоприятным.

Препарат успешно применяется в лечении постинсультных когнитивных нарушений, у пациентов с болезнью малых сосудов и мультиинфарктным поражением головного мозга. Имеются достаточные данные о положительном влиянии ницерголина на когнитивные функции у пациентов с БА и смешанными когнитивными расстройствами.

Рассмотрим доказательную базу и особенности применения ницерголина при указанных патологических состояниях.

### Постинсультные когнитивные нарушения

Постинсультное когнитивное нарушение (ПИКН) – изменение познавательных функций, развившееся после перенесенного острого нарушения мозгового кро-

вообращения (ОНМК), достигающее максимальной выраженности в течение первых трех месяцев после инсульта, далее регрессирующее или протекающее стационарно. Частота ПИКН, согласно данным различных исследований, вариабельна и колеблется от 12 до 57% [7]. Такие существенные различия объясняются зависимостью когнитивных нарушений от локализации и объема перенесенного ОНМК. Инсульты большего объема либо инсульты, локализованные в так называемых стратегических зонах (базальные ганглии, ствол головного мозга, лобные доли), скорее всего приведут к формированию когнитивных нарушений.

Следует различать когнитивные нарушения, развившиеся:

- ✓ вследствие перенесенного ОНМК;
- ✓ в связи с перенесенным ОНМК.

Так, в ряде исследований показано, что после инсульта частота развития когнитивных расстройств в целом и деменции в частности возрастает. При этом нередко когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер [8]. Однако, как следует из определения ПИКН, прогрессирующий характер когнитивных нарушений по сути исключает этот диагноз. S.T. Pendlebury и P.M. Rothwell [9] на основании проведенного метаанализа показали, что в течение первого года после инсульта деменция развивается у 7–23% пациентов. Факторами риска ее развития являются женский пол, низкий уровень образования и выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, факторы риска развития деменции совпадают с факторами риска развития БА.

Аналогичные результаты представили Л.В. Климов и В.А. Парфенов [10], которые изучали распространенность постинсультных когнитивных расстройств у перенесших инсульт стационарных пациентов без тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии. В 68% случаев были выявлены когнитивные нарушения, выходящие за рамки возрастной нормы, в трети случаев – первичные, модально-неспецифические, гиппокампаальные нарушения памяти без признаков поражения гиппокампов сосудистым процессом согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Таким образом, значительное число случаев прогрессирующей деменции после перенесенного инсульта на самом деле не ПИКН, а БА. Инсульт же в данном случае служит триггером, запускающим клиническую манифестацию уже достаточно длительно существующего нейродегенеративного заболевания.

Проведенные исследования показали эффективность использования ницерголина в отношении уменьшения выраженности постинсультных когнитивных нарушений.

Е. Piłkowska и соавт. [11] оценивали эффективность ницерголина в двойном слепом перекрестном исследовании у 25 пациентов с когнитивными нарушениями после ОНМК. Согласно результатам, динамика таких когнитивных симптомов, как скорость психических процессов, выраженность зрительно-про-

странственных расстройств и уровень внимания, у пациентов, получавших ницерголин, была достоверно лучше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Побочных эффектов, влиявших на выраженность сердечно-сосудистых расстройств, в том числе уровень АД, не зафиксировано.

В.В. Ковальчук и соавт. [12] проанализировали результаты лечения 880 пациентов, перенесших инсульт. У 440 участников исследования (средний возраст – 69,6 года) наблюдались когнитивные нарушения, у 440 (средний возраст – 60,2 года) – депрессия. В дальнейшем пациенты с когнитивными нарушениями были разделены на две равные группы – основную и контрольную. Пациенты основной группы получали Сермион®. Пациенты с депрессией также были поровну разделены на основную и контрольную группы. Пациентам основной группы назначали Сермион®. Пациенты основных и контрольных групп подбирались по принципу «случай – контроль» и были сопоставимы по полу, возрасту, степени выраженности неврологических расстройств, когнитивных функций, проводимым видам реабилитации. Сермион® назначали в течение одного года после перенесенного инсульта по схеме: ежедневное внутривенное капельное введение по 8 мг в течение 15 дней, затем по 10 мг три раза в день на протяжении трех месяцев.

Исследование продемонстрировало достоверную положительную динамику когнитивных функций у пациентов, получавших Сермион®. Положительная динамика когнитивных нарушений была достигнута как у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, так и у пациентов с деменцией. Хороший эффект терапии в отношении когнитивных функций отмечался у 68,6% пациентов основной группы. Наибольшая положительная динамика наблюдалась в отношении уровня внимания и памяти. Сермион® оказывал также достоверное положительное влияние на эмоциональное состояние пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

На основании результатов ряда исследований ницерголин может быть рекомендован как препарат, способствующий физическому и когнитивному восстановлению пациентов после перенесенного ишемического инсульта. На фоне дополнительной терапии ницерголином у пациентов в остром и восстановительном периодах ОНМК сокращается период реабилитации и улучшается ее качество, а также повышаются повседневная активность и качество жизни [13, 14]. Наибольшая положительная динамика отмечается в отношении двигательных нарушений легкой степени выраженности [3]. Сходные результаты приводят и другие исследователи [1].

Возможно, положительное влияние на качество и скорость реабилитации в отношении когнитивных и двигательных функций после перенесенного ОНМК определяется в том числе таким свойством ницерголина, как усиление церебрального кровотока с расширением сосудов и последующим уменьшением сосудистого сопротивления [15].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 60 пациентов, перенесших ишемический инсульт, назначали Сермион® в дозе 10 мг три раза в день. Показано достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений на фоне терапии. Кроме того, выявлено увеличение скорости кровотока в передней и средней мозговых артериях.

Аналогичные данные приводят и другие исследователи. Так, S. Kurosu и соавт. [16] наблюдали достоверное увеличение скорости мозгового кровотока у включенных в исследование пациентов после внутривенного введения 2 мг Сермиона. При этом эпизодов повышения АД или уровня  $PCO_2$  в крови не отмечалось.

Особую категорию составляют пациенты, не прошедшие полноценного курса реабилитации в течение первых 6–12 месяцев после перенесенного ОНМК. Как известно, реабилитационный период после перенесенного инсульта ограничен полутора годами, и позднее начало реабилитации в значительной степени снижает ее качество.

Согласно данным исследований [17], ницерголин способен оказать существенную поддержку в отношении качества и результатов отложенной реабилитации. В таком случае отсроченный период восстановления может протекать весьма благоприятно.

### Болезнь малых сосудов

Болезнь малых сосудов (хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные расстройства, дисциркуляторная энцефалопатия) развивается вследствие изменения состояния сосудов малого диаметра, чаще на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета. Последние данные свидетельствуют о том, что в формировании болезни малых сосудов определенную роль играют генетические факторы риска. Например, эндотелиальная дисфункция, изменение состоятельности и проницаемости гематоэнцефалического барьера, перицитов и глии, равно как гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение, могут влиять на наличие, выраженность и дальнейшее развитие микроангиопатии [18]. К наиболее типичным проявлениям болезни малых сосудов относят прогрессирующие когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения, постуральную неустойчивость. Нередко клинические проявления болезни малых сосудов развиваются у пациентов, в анамнезе которых отсутствуют инсульты. В то же время при нейровизуализации обнаруживаются лакунарные инфаркты. Такая особенность развития заболевания связана с тем, что ОНМК при болезни малых сосудов нередко развиваются в зонах терминального кровообращения, в частности зонах водораздела, пенетрирующих артерий, расположенных достаточно далеко от основных проводящих путей. Таким образом, небольшой по объему лакунарный инсульт данной локализации часто не имеет никаких клинических симптомов. При нейровизуализации помимо лакунарных инфарктов выявляют перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, а при длительно суще-

ствующем сосудистом поражении мозга – обычно и корковую атрофию. Когнитивные нарушения при болезни малых сосудов могут соответствовать степени субъективных, малых или больших нейрокогнитивных расстройств. Нередко отмечаются флюктуации выраженности когнитивных нарушений и колеблющиеся изменения уровня сознания, в том числе делирий или острая сосудистая спутанность. Эффективность ницерголина продемонстрирована у пациентов с сосудистой деменцией, которая нередко становится крайней степенью выраженности когнитивных расстройств при болезни малых сосудов.

М. Fioravanti и L. Flicker [19] оценивали эффективность ницерголина в метаанализе, проведенном на основании результатов 14 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Нерандомизированные исследования из анализа исключались. Исследователи анализировали такие показатели, как динамика когнитивных нарушений по результатам количественных нейропсихологических шкал, изменение оценки клинического впечатления (в частности, по шкале CIBIC), функциональное состояние пациентов, особенности поведения. Отдельно оценивались выраженность и частота развития побочных эффектов, качество жизни пациента и ухаживающего за ним лица, нагрузка на него. Метаанализ показал достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений у пациентов на фоне терапии ницерголином, улучшение поведения и качества жизни как пациентов, так и ухаживающих за ними лиц.

М.Р. Zylberman и соавт. [20] провели метаанализ 11 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Длительность терапии ницерголином составила от одного месяца до двух лет. Результаты исследований свидетельствовали о достоверном положительном влиянии терапии ницерголином на поведение и когнитивные функции. Положительные результаты были выявлены в том числе у пациентов с сосудистой деменцией. Достигнутые улучшения сохранялись в течение последующего года наблюдения.

Р. Boulu и соавт. [21] представили результаты открытого исследования с участием 10 488 пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Результаты исследования продемонстрировали терапевтическое действие ницерголина в дозе 30 мг в сутки. Достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств отмечалось уже через четыре недели терапии.

Частым и типичным признаком поражения малых сосудов помимо когнитивных нарушений является постуральная неустойчивость. Нередко под термином «головокружение» пациенты понимают в том числе когнитивные симптомы – ощущение «неясной», «несвежей», «не такой, как раньше» головы. То есть под маской неустойчивости в такой ситуации скрывается когнитивная недостаточность. В данном аспекте интересно, какой динамике подвергаются такие симптомы, как головокружение, нарушение

постурального ответа, неустойчивость у пациентов с болезнью малых сосудов на фоне терапии ницерголином.

G. Felisati и соавт. [22] проанализировали динамику головокружения на фоне терапии ницерголином у пожилых пациентов. Проведенное двойное слепое рандомизированное исследование показало достоверное уменьшение выраженности симптомов, оцененных с помощью рейтинговой шкалы головокружения DARS. На фоне лечения у пациентов улучшилось самочувствие в целом (оценка по шкале общего клинического впечатления) и качество жизни в частности (оценка с помощью опросника инвалидности по головокружению, DHI). Похожие результаты отмечались и в предшествующих настоящему исследованию открытых клинических наблюдениях, в которые участвовали свыше 3000 пациентов: тяжесть симптомов головокружения уменьшилась на 68%. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном G. Felisati и соавт., этот показатель составил 57%.

Положительный эффект ницерголина зарегистрирован не только у пациентов с сосудистой деменцией, но и у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями начальной степени выраженности. Так, исследование А. Ves и соавт. [23] было посвящено оценке эффективности ницерголина у пациентов с артериальной гипертензией и лейкоареозом, без деменции. Как показали результаты, длительная терапия (24 месяца) ницерголином способствует замедлению дальнейшего развития когнитивных расстройств, а также значительному улучшению текущего когнитивного функционирования пациентов. Наибольшая положительная динамика зафиксирована в отношении познавательных функций, таких как память и внимание.

Роль артериальной гипертензии в формировании сосудистых когнитивных нарушений доказана во многих исследованиях. Так, фремингемское исследование, включавшее 1695 пациентов, наблюдение за которыми продолжалось в течение 12–15 лет, показало достоверную взаимосвязь когнитивных нарушений – степени снижения зрительной и слухоречевой памяти с уровнем повышения АД и продолжительностью артериальной гипертензии [24]. Показано, что повышение АД в молодом возрасте – предиктор когнитивного снижения в пожилом возрасте. Риск развития когнитивных нарушений увеличивается при повышении среднесуточного АД, высоком пульсовом АД, кризовом течении артериальной гипертензии, недостаточном снижении или повышении АД в ночные часы.

В исследовании И.В. Пряникова и соавт. [25] были включены 60 пациентов с артериальной гипертензией. 17 пациентов перенесли один ишемический инсульт или более без выраженного неврологического дефицита либо транзиторную ишемическую атаку. Средний возраст пациентов составил  $61,30 \pm 6,35$  года, длительность артериальной гипертензии – от пяти до 15 лет. Дизайн исследования предусматривал оценку

уровня АД и других соматических показателей в динамике, МРТ головного мозга в стандартных режимах, количественное нейropsихологическое тестирование. Все пациенты получали ницерголин в дозе 10 мг три раза в день в течение 12 месяцев. Препарат назначали курсом по три месяца с месячным перерывом.

Нейropsихологическое тестирование позволило выявить группы пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями. Группу пациентов с легкими когнитивными нарушениями составили лица от 48 до 54 лет (средний возраст –  $49,9 \pm 2,9$  года) и стажем артериальной гипертонии до пяти лет (в среднем  $3,40 \pm 0,64$  года). Эти пациенты предъявляли жалобы на рассеянность внимания, замедление мыслительной деятельности, быструю истощаемость в течение дня, трудности с запоминанием сложной информации. 24 пациента сообщали о постепенном нарастании указанных симптомов в течение последних двух-трех лет. Вместе с тем в повседневной жизни они практически не испытывали трудностей и отмечали улучшение состояния после кратковременного отдыха (3–7 дней).

Наиболее типичными когнитивными нарушениями у пациентов с умеренными и тяжелыми когнитивными расстройствами были снижение скорости психических процессов, уровня внимания, истощаемость при когнитивной нагрузке. Максимальная длительность артериальной гипертонии зафиксирована у пациентов с тяжелыми когнитивными расстройствами ( $14,2 \pm 1,8$  года). У них были выявлены наиболее высокие показатели систолического АД ( $169,0 \pm 2,6$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ).

Стойкая положительная динамика на фоне терапии ницерголином отмечалась у пациентов как с умеренными, так и с тяжелыми когнитивными расстройствами. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями достоверная положительная динамика наблюдалась через шесть месяцев лечения с последующим нарастанием терапевтического эффекта к 12-му месяцу наблюдения. Пациенты с тяжелыми когнитивными нарушениями демонстрировали достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств через 12 месяцев лечения. Одновременно с улучшением выполнения нейropsихологических тестов на фоне приема препарата наблюдались улучшение общего состояния (уменьшение астении), повышение работоспособности, увеличение активности и мотивации. Поскольку препарат оказывал слабое гипотензивное действие, участники отмечали снижение частоты колебания АД.

#### **Деменция при БА и смешанная деменция**

Как уже отмечалось, между БА, сердечно-сосудистой патологией и сосудистыми факторами риска существует тесная взаимосвязь. Следует отметить, что терапевтический эффект ницерголина в отношении БА представляет интерес не только в связи с его потенциальным действием на выра-

женность и развитие сердечно-сосудистой патологии, а также сосудистых когнитивных расстройств, но и вследствие его потенциального влияния на церебральную холинергическую функцию. Зачастую сосудистая патология головного мозга и БА развиваются одновременно и взаимно усиливают друг друга. В этой связи интерес представляет наблюдение С.С. Ballard и соавт. [26]. Исследователи, под наблюдением которых находились 125 пациентов с инсультом, отметили, что частота выявления нейровизуализационных признаков сосудистой деменции (двустороннее поражение таламусов, медиальных отделов височных долей, базальных ганглиев) у пациентов с деменцией и без нее существенно не различается. Вероятнее всего, деменция у многих пациентов не только следствие очевидного сосудистого поражения мозга, согласно клиническому обследованию и данным нейровизуализации, но и результат сочетания сосудистого поражения головного мозга и текущего нейродегенеративного процесса. Таким образом, действие на холинергическую церебральную систему у пациентов с когнитивными нарушениями представляется крайне интересным.

R.G. Fariello и соавт. [27] показали, что терапевтический эффект ницерголина у пациентов со смешанной деменцией становится очевидным через два месяца терапии и сохраняется на протяжении шести месяцев. Положительные результаты зафиксированы и в отношении поведения пациентов (шкалы SCAG, GRS, IADL и MACC). Когнитивная оценка выполнялась преимущественно с помощью шкал MMSE (261 пациент) и ADAS-Cog (342 пациента). В отличие от группы плацебо в группе ницерголина зарегистрировано достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений (MMSE) через 12 месяцев от начала наблюдения. Динамика показателей шкалы ADAS-Cog, используемой исключительно для оценки выраженности когнитивных нарушений у пациентов с БА, была не столь значительной, но достоверной. Улучшение клинического впечатления, как правило, достигалось через два месяца терапии и могло сохраняться в течение последующих 12 месяцев наблюдения. Переносимость ницерголина оценили как благоприятную, при том что частота побочных эффектов в группе ницерголина превосходила таковую в группе плацебо.

В. Winblad и соавт. [1] проанализировали эффективность и безопасность ницерголина при деменции, в том числе БА. Показано, что до 89% пациентов демонстрируют улучшение когнитивных функций и поведения на фоне терапии ницерголином, что говорит о его несомненной терапевтической пользе. Положительные изменения нарушенных когнитивных функций обычно наблюдаются спустя два месяца, при этом состояние пациентов может оставаться стабильным в течение последующих 12 месяцев. Уже через два месяца эффективность ницерголина превосходит таковую плацебо. Рекомендуемой дозой авторы считают 60 мг/сут.



G. Zang и соавт. [28] изучали эффективность ницерголина на модели БА. Ученые оценивали уровни экспрессии генов, ассоциированных с апоптозом, в клетках гиппокампа и структурах гиппокампа круга. У экспериментальных животных анализировали такие показатели, как зрительное внимание и способность к переключению. Дополнительно в клетках гиппокампа после обработки ницерголином оценивали сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа (АКТ). Исследование показало, что ницерголин способствует уменьшению апоптоза в экспериментальной культуре клеток. Выявлено уменьшение экспрессии генов-индукторов апоптоза, включая каспазу-3, каспазу-9, а также снижение уровня нейротрофических воспалительных факторов. Положительное влияние также отмечалось в отношении количества и плотности амилоидных отложений. Таким образом, совокупное действие ницерголина гипотетически основывается на уменьшении потери нейронов, предотвращении их гибели и восстановлении способности к обучению, что делает потенциально возможным применение препарата при БА.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что дополнительная терапия ницерголином может быть целесообразна у пациентов с БА.

Эффект терапии ницерголином сохраняется в течение длительного периода времени. В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании G. Narri и соавт. [29] оценивали эффективность терапии ницерголином у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести. Установлено, что эффект в отношении когнитивных и двигательных функций отмечается уже через четыре недели терапии и далее в течение всего 12-месячного наблюдения. На момент окончания курса терапии ницерголином у 53% пациентов состояние расценено как «значительное улучшение», у 35% – как «стабилизация состояния».

Сермион® – лекарственный препарат, который может быть использован в терапии постинсультных когнитивных расстройств, а также болезни малых сосудов при наличии когнитивных нарушений разной степени выраженности. Исходя из результатов исследований, можно предположить, что применение ницерголина в качестве дополнительного средства к препаратам базисной симптоматической терапии способно уменьшить выраженность когнитивных нарушений и, вероятно, скорость прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с болезнью Альцгеймера

### Заключение

Представленные данные позволяют сделать вывод, что Сермион® – лекарственный препарат, который может быть использован в терапии постинсультных когнитивных расстройств, а также болезни малых сосудов при наличии когнитивных нарушений разной степени выраженности. Исходя из результатов исследований, можно предположить, что применение ницерголина в качестве дополнительного средства к препаратам базисной симптоматической терапии способно уменьшить выраженность когнитивных нарушений и, вероятно, скорость прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с БА. \*

*Статья подготовлена при поддержке компании Viatris. Позиция автора может отличаться от позиции компании Viatris.*

### Литература

1. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. Clin. Drug Investig. 2008; 28 (9): 533–552.
2. Winblad B, Carfagna N, Bonura L. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. CNS Drugs. 2000; 14: 267–287.
3. Бельская Г.Н., Степанова С.Б., Макарова Л.Д. и др. Возможности коррекции когнитивных расстройств в реабилитации пациентов с инсультом в условиях перехода на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Неврология/ревматология. Спецвыпуск. 2017; 3.
4. Saletu B, Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. Biomed Res. Int. 2014; 2014: 610103.
5. Zajdel P, Bednarski M., Sapa J, Nowak G. Ergotamine and nicergoline – facts and myths. Pharmacol. Rep. 2015; 67 (2): 360–363.
6. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. BMJ Open. 2014; 4 (7): e005090.
7. Дамулин И.В. Постинсультные расстройства: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2S): 56–60.
8. Дамулин И.В. Гетерогенность постинсультных когнитивных нарушений: диагностические и терапевтические аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 5 (1): 27–33.
9. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and metanalysis. Lancet Neurol. 2009; 8 (11): 1006–1018.

10. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Неврологический журнал. 2006; 11 (S1): 53–57.
11. Piłkowska E., Jakubowska T., Witkowska K., Kulczycki J. Nicergoline in the treatment of patients after a mild ischemic stroke. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2002; 36 (6): 1075–1085.
12. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (10): 81–86.
13. Kamizaki Y. Sermion® (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular disease. *Pharma Medica.* 2004; 22 (3): 169–175.
14. Katsumata T., Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. *Nippon Rinsho.* 2006; 64 (8): 81–84.
15. Пизова Н.В. Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Спецвыпуск 2. 2013; 56–61.
16. 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): 231–236.
17. Баранцевич Е.Р., Ковальчук В.В., Овчинников Д.А., Стурова Ю.В. Современные возможности организации реабилитации пациентов после инсульта. Артериальная гипертензия. 2015; 21 (2): 206–217.
18. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (7): 684–696.
19. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD003159.
20. Zylberman M.R., Fontana M., Dolce G. Effects of nicergoline on learning, mood and behavior in hemiplegic patients undergoing rehabilitation. In: J. Kugler, A. Agnoli, ed. *Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1988; 57–63.
21. Boulu P. Effects du Sermion® sur les troubles mn. esiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo Medical.* 1990; 397: 24–27.
22. Felisati G., Pignataro O., Di Girolamo A., et al. Nicergoline in the treatment of dizziness in elderly patients. A review. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2004; 9: 163–170.
23. Bes A., Orgogozo J.-M., Poncet M., et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6: 313–322.
24. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138: 353–336.
25. Пряников И.В., Усольцева Н.И., Карселадзе Н.Д. Актуальные вопросы долгосрочного применения ницерголина у пациентов с когнитивными нарушениями при артериальной гипертензии. *Медицинский алфавит.* 2018; 1 (12): 10–18.
26. Ballard C.G., Burton E.J., Barber R., et al. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology.* 2004; 63 (6): 983–988.
27. Fariello R.G. Treatment of impaired cognition with nootropic drugs: nicergoline versus the state of the art. *Funct. Neurol.* 1997; 12 (3–4): 221–225.
28. Zang G., Fang L., Chen L., Wang C. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (5): 7293–7300.
29. 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): 308–316.

### Nicergoline in the Treatment of Vascular Cognitive Disorders

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya\_i\_s@staff.sechenov.ru

*The article discusses aspects of the use of nicergoline as a symptomatic treatment for cognitive impairment. The results of clinical studies on the effectiveness of nicergoline in patients with post-stroke cognitive impairment, with vascular cognitive impairment of varying severity are presented. The results of studies and the possibility of using nicergoline in Alzheimer's disease and mixed dementia are discussed. Data on the safety of therapy with nicergoline are given.*

**Key words:** vascular cognitive impairment, moderate cognitive impairment, post-stroke cognitive impairment, Alzheimer's disease, mixed dementia, vascular dementia, nicergoline, treatment



# Присоединяйтесь к порталу **VIATRIS CONNECT**

Компания VIATRIS приглашает Вас присоединиться к **VIATRISCONNECT** – универсальному порталу для медицинских специалистов.



**Зарегистрируйтесь прямо сейчас!**

1. Перейдите по ссылке: [www.viatrisconnect.ru](http://www.viatrisconnect.ru) или отсканируйте QR-код
2. Нажмите на кнопку «Зарегистрироваться»

**НА ПОРТАЛЕ ДЛЯ ВАС БУДУТ ДОСТУПНЫ:**



Информация по препаратам Viatris



Вебинары, конференции, конгрессы



Медицинские новости



Информация по терапевтическим направлениям