

# Актуальные аспекты применения ницерголина («Ницерголин-НАН», Государственное предприятие «Академфарм») в клинической практике

Захаренко А.Г.<sup>1</sup>, Кравченко Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

<sup>2</sup>Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

Zaharenko A.<sup>1</sup>, Kravchenko E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

<sup>2</sup>State Enterprise «Academpharm», Minsk, Belarus

## Relevance of the application of nicergoline ("Nicergoline-NAN", State Enterprise "Academpharm") in clinical practice

**Резюме.** Цереброваскулярная патология за последние годы заняла ведущие позиции среди медицинских и медико-социальных проблем современного общества. Ницерголин применяется у взрослых с целью симптоматического лечения легкой и умеренно тяжелой деменции для коррекции когнитивных и поведенческих расстройств. Белорусское импортозамещающее лекарственное средство «Ницерголин-НАН» (Государственное предприятие «Академфарм») является современным генериком ницерголина, произведено по стандартам GMP с использованием высококачественной европейской субстанции TEVA (Czech Industries s.r.o., Чешская Республика).

**Ключевые слова:** цереброваскулярная патология, «Ницерголин-НАН», легкая и умеренно тяжелая деменция, когнитивные нарушения.

Медицинские новости. – 2017. – №12. – С.

**Summary.** Cerebrovascular pathology in recent years has occupied the leading position among the medical and medico-social problems of modern society. Nicergoline is used in adults with the aim of symptomatic treatment of mild and moderately severe dementia for the correction of cognitive and behavioral disorders. Belarusian import-substituting medicine "Nicergoline-NAN" (production of the State Enterprise "Academpharm") is a newly developed generic of nicergoline, produced in accordance with GMP standards. High quality European substance is used (TEVA Czech Industries s.r.o. Czech Republic).

**Keywords:** cerebrovascular pathology, "Nicergoline-NAN", mild and moderately severe dementia, cognitive disorders.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N12. – P.

Проблема когнитивных расстройств в последние годы становится все более актуальной. Нарушение таких функций, как восприятие, память, внимание, двигательные навыки, речь, письмо, мышление приводит к ограничению социальной и профессиональной активности человека, индивидуализации [17]. Умеренные когнитивные нарушения (КН) выявляют у 15–25% людей в популяции от 18 до 65 лет, тогда как тяжелые КН – у 6–8% людей в возрасте старше 65 лет [17]. С возрастом распространенность как деменции, так и умеренных КН экспоненциально растет [17]. По общим оценкам, сегодня в мире насчитывается около 24,3 млн больных деменцией, продолжительность жизни которых составляет около 5–6 лет [17]. Непосредственной причиной развития летального исхода являются пневмонии, инсульты (нередко повторные) или инфаркт миокарда [17]. Деменция, по данным Всемирной организации здравоохранения, входит в тройку самых дорогостоящих для общества заболеваний наряду с кардиальной и онкологической патоло-

гией [17]. Наиболее частыми причинами приобретенного слабоумия являются болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистые поражения головного мозга [4, 6].

Для БА характерна постепенная утрата нервных клеток и связей между ними, отложение в межклеточном пространстве токсичного  $\beta$ -амилоида, формирующего амилоидные (сенильные) бляшки, а также интранейрональные нейрофибрилярные клубочки, основным компонентом которых является гиперфосфорилированный тау-протеин.

Цереброваскулярная патология за последние годы заняла ведущие позиции среди медицинских и медико-социальных проблем современного общества [4, 14, 18]. Сосудистые поражения головного мозга занимают третье место в структуре общей смертности в мире, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и онкологии [7, 24].

Сосудистые КН могут быть следствием не только хронической недостаточности мозгового кровообращения, но и острых церебральных катастроф (инсультов) [4, 6, 10]. Инсульт и хронические

цереброваскулярные заболевания имеют общие причины, поэтому, как правило, в основе сосудистого поражения головного мозга лежат оба механизма [4].

Как указывалось выше, инсульт – один из наиболее значимых факторов риска (ФР) возникновения сосудистых КН, включая сосудистую деменцию [6, 10]. Перенесенный инсульт в 3 раза увеличивает риск развития приобретенного слабоумия [6]. Распространенность деменции среди пациентов, перенесших инсульт, сравнима с таковой в возрастной группе лиц, которые на 10 лет старше и не переносили инсульт [10]. Распространенность КН среди пациентов, перенесших инсульт, достигает 68%, распространенность деменции – 26% [10].

КН являются ключевым проявлением хронических нарушений мозгового кровообращения; при указанной патологии имеется корреляция тяжести КН со степенью атрофии сосудов головного мозга [7, 33].

Коррекция КН часто имеет решающее значение для улучшения качества

жизни пациента и его родственников [7]. Выявления ранних форм КН и своевременного адекватного лечения может быть вполне достаточно, чтобы выраженность КН у пациента значительно уменьшилась, а деменция никогда не наступила [17].

Для лечения КН широко используются лекарственные средства, действующие на ФР, а также препараты, способные улучшать церебральный метаболизм и кровотока. В их числе ницерголин – полусинтетический дериват алкалоида спорыньи, в настоящее время зарегистрирован более чем в пятидесяти странах Европы, Азии, Африки и Латинской Америки [16]. Ницерголин широко используется в следующих европейских странах: Австрия, Беларусь, Болгария, Чехия, Франция, Греция, Венгрия, Италия, Латвия, Литва, Молдова, Польша, Португалия, Румыния, Россия, Сербия, Испания, Турция, Украина [16].

Среди препаратов ницерголина, представленных на фармацевтическом рынке Беларуси, особого внимания заслуживает «**Ницерголин-НАН**» (Государственное предприятие «Академфарм», Республика Беларусь), оптимально сочетающий в себе европейские стандарты качества и экономическую доступность.

«Ницерголин-НАН» применяется у взрослых с целью симптоматического лечения легкой и умеренно тяжелой деменции для коррекции когнитивных и поведенческих расстройств [8].

Использование ницерголина (в частности, лекарственного средства «Ницерголин-НАН» производства Государственного предприятия «Академфарм», Республика Беларусь) регламентировано «Клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1387 от 31.12.2010 г.

#### **Фармакотерапевтическое действие ницерголина**

**Вазоактивное.** Блокируя избыточную норадренергическую иннервацию и способствуя расширению церебральных сосудов микроциркуляторного русла в ишемизированной зоне, ницерголин препятствует развитию «феномена обкрадывания» при цереброваскулярной

болезни [7, 16]. Ницерголин способствует расширению здоровых сосудов и перераспределению кровотока в пользу ишемизированного участка, кровоснабжение которого недостаточно. Важно отметить высокую тропность вещества именно к церебральным кровеносным сосудам, а также его селективность в отношении действия на сосуды в ишемизированном участке центральной нервной системы, что на практике означает отсутствие «феномена обкрадывания» при его клиническом применении [3, 25, 34, 39]. Кроме того, из-за остатка никотиновой кислоты в своей молекуле ницерголин проявляет непосредственный спазмолитический эффект, что удачно дополняет и потенцирует его вазодилатирующее действие [3]. К важнейшим характеристикам комплексного вазотропного эффекта следует отнести возможности одномоментной регуляции центральной и периферической гемодинамики. Ницерголин влияет на периферическую гемодинамику за счет снижения системного артериального давления (АД) и давления в малом круге кровообращения, соответственно, уменьшения нагрузки на левый желудочек, что является ценным дополнением его клинико-фармакологических эффектов, особенно в условиях артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности [3, 5]. Ницерголин повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях. Отмечается улучшение почечного и легочного кровотока, профилактика ишемии [16].

**Антиагрегантное.** Ницерголин способствует ингибированию агрегации тромбоцитов, восстановлению эластичности эритроцитов [16]. В артериолах и капиллярах под влиянием ницерголина отмечается ускорение кровотока и увеличение количества функционирующих капилляров на единицу площади, уменьшение выраженности периваскулярного отека [3, 5]. Эти свойства позволяют рассматривать ницерголин как эффективный инструмент снижения риска развития тромбоэмболических осложнений [5].

**Ноотропное.** Ницерголин оказывает широкое модулирующее действие на клеточные и молекулярные механизмы, задействованные в патофизиологии деменции. Сравнительно недавно был

выявлен такой компонент эффектов ницерголина, как стимуляция мозго-специфичной синтазы оксида азота [7], что особенно важно, принимая во внимание доказательства вовлечения оксида азота в процессы обучения и памяти [7].

Показана способность ницерголина оказывать нормализующее действие на ЭЭГ пожилых пациентов и здоровых взрослых добровольцев после гипоксии, что проявлялось в увеличении  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности и снижении  $\delta$ - и  $\theta$ -активности [8].

**Полинейромедиаторное.** Ницерголин оказывает  $\alpha$ -адреноблокирующее действие, активизирует процесс обмена дофамина, улучшает холинергическую функцию при старении [16]. Ницерголин повышает количество М-холинорецепторов в ЦНС, повышает активность холинацетилтрансферазы и понижает активность ацетилхолинэстеразы, восстанавливает процессы, связанные с возрастзависимым дефицитом ацетилхолина и усиливает его выделение в коре головного мозга, тем самым значительно усиливая когнитивные функции пациента [7, 30].

**Метаболическое.** Ницерголин способствует активации синтеза белков и нуклеиновых кислот, нормализации уровня магния, а также кальциевого обмена в мозге и мягких тканях [7, 16]. Весьма значимо в клинико-фармакологическом плане **мембраностабилизирующее** действие: наряду с уменьшением образования свободных радикалов и их повреждающего действия на нейрональные мембраны, ницерголин вызывает нормализацию кальциевого потока через мембрану, соответственно, поддержание кальциевого гомеостаза в нервной ткани [3, 25]. В результате улучшения метаболизма глюкозы отмечается активация процессов аэробного гликолиза, уменьшение лактат-ацидоза, оптимизация утилизации кислорода и биосинтеза аденозинтрифосфата, что, в свою очередь, обеспечивает наличие защитного действия при гипоксии и аноксии [3, 16, 39].

**Нейропротекторное.** Ницерголин стимулирует обратный захват глутамата. Способствует уменьшению экстрацеллюлярной концентрации глутамата (следовательно, его токсичности) в результате

**Таблица 1** Результаты мета-анализа: эффективность ницерголина (60 мг/сутки) и плацебо у пациентов с деменцией легкой или умеренной степени [15]

Исследование	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	ницерголин	плацебо	ницерголин	плацебо	ницерголин	плацебо
ADAS-cog <sup>1</sup>						
Врассо и соавт., 1999	-0,79*	0,73	-0,17*	1,38	–	–
Crook T.H., 1997	-0,3	0	-1,1	-0,5	–	–
Врассо и соавт., 1999 (продленное до 12 месяцев)	-0,8	-0,17	-0,9	0,43	2,01	4,01
MMSE <sup>2</sup>						
Herrmann W.M. и соавт., 1997	–	–	3,8*	1,26	–	–
Nappi G. и соавт., 1997	–	–	0,5*	-1,63	0,02*	-2,8

Примечание: <sup>1</sup> – отрицательные значения обозначают улучшение, <sup>2</sup> – положительные значения обозначают улучшение, \* – межгрупповые различия, p<0,05 (двусторонний тест)

влияния на глутаматные транспортеры [16], препятствует развитию опосредованных глутаматом нейротоксических эффектов при гипоксии. Ницерголин обеспечивает предупреждение нейронального апоптоза, вызывает стимуляцию синтеза фактора роста нервов (NGF). Стимуляция NGF в условиях ишемии, особенно хронической, приобретает особое значение с точки зрения возможности коррекции процессов нейропластичности и очаговой неврологической симптоматики [3, 28].

Все перечисленное позволяет говорить об особом месте ницерголина в ряду современных вазотропных и ноотропных лекарственных средств.

**Эффективность ницерголина**

Клинический потенциал ницерголина тесно связан с его многогранным фармакологическим профилем. Многовекторное действие ницерголина позволяет избежать полипрагмазии. Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают эффективность ницерголина при нейродегенеративной патологии [3]. Наибольшее число данных относится к применению ницерголина при следующей патологии: ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция, бронхиальная астма (БА), возрастной психоорганический синдром [3, 11, 15, 26, 32, 37–39].

Эффективность ницерголина (в том числе долгосрочная) наиболее доказана относительно деменции (по сравнению

с плацебо). При лечении деменции улучшение на фоне применения ницерголина сохраняется в течение длительного времени – вплоть до 12 месяцев [9, 16].

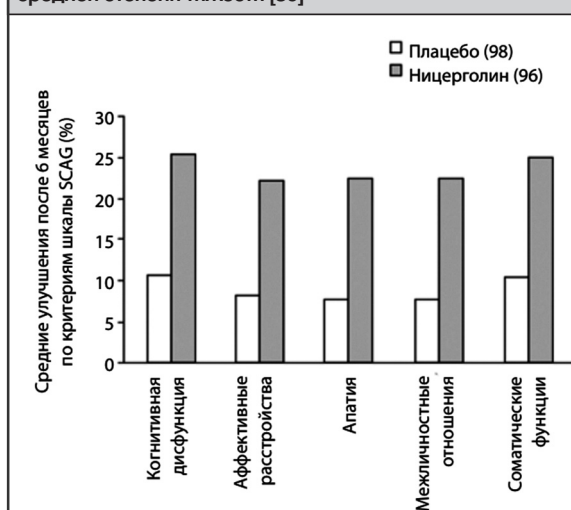
Клиническая эффективность ницерголина положительно оценивается в целом ряде двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и в мета-анализе [15, 26, 37–39]. Данные этих исследований свидетельствуют об эффективности ницерголина как при дегенеративной, так и при сосудистой деменции.

Результаты изучения эффективности ницерголина в двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с наличием двух параллельных групп у пациентов в возрасте от 50 до 85 лет с деменцией легкой или умеренной степени (диагностированной по критериям DSM-III-R) приведены в таблице 1 [15, 37]. В исследования включены пациенты с симптомами БА согласно критериям Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта, Ассоциации болезни Альцгеймера и связан-

ных с ней расстройств (NINCD-ADRDA) из одного американского центра и 31 центра в Великобритании, Италии, Швеции, Германии и Бельгии. Учитывая, что при длительной терапии ницерголином прогрессирование деменции замедляется в большей степени, чем при приеме плацебо, авторы пришли к выводу о достаточно высоком терапевтическом потенциале названного препарата для лечения пациентов с деменцией [15, 37].

Cochrane Collaboration в 2001 году представлены данные мета-анализа 11 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ ницерголина [26, 39]. Проведена оценка динамики симптомов у пожилых пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести, которые получали ницерголин, по 30–60 мг/день, на протяжении периода от 1 месяца до 2 лет. Ницерголин положительно влиял на когнитивные способности и поведение, что подтверждалось улучшениями по CGI (Clinical Global Impression Scale – Шкала общего клинического впечатления). Терапевтический эффект от приема ницерголина проявлялся уже через 2 месяца лечения, однако существенные результаты в отношении поведения согласно общей шкале SCAG (Sandos Clinical Assessment Geriatric) достигались только через 6 или 12 месяцев [26, 39]. В 4 из этих 11 плацебо-контролируемых РКИ определяли средние показатели по

**Рисунок** Сравнительная оценка влияния 6-месячной терапии ницерголином (20 мг 3 раза в сутки) и плацебо по шкале SCAG у пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести [39]



Примечание: \* – достоверность различий показателей при приеме ницерголина в сравнении с таковыми при использовании плацебо, p<0,001

шкале SCAG-cog (когнитивная вспомогательная шкала). Полученные данные подтверждают улучшение когнитивных способностей при использовании ницерголина (60 мг/сут) по сравнению с плацебо у пациентов с деменцией различной этиологии, в том числе с БА [26, 39].

Итальянское многоцентровое РКИ с участием 315 пациентов с деменцией продемонстрировало улучшение по всем показателям SCAG в конце периода лечения ницерголином (20 мг 3 раза в сутки), результаты терапии ницерголином были существенно более выраженными в сравнении с таковыми при использовании плацебо (рисунок) [39].

В двух двойных слепых РКИ проводили целенаправленную оценку эффективности ницерголина (30 мг 2 раза в сутки) у пациентов пожилого возраста с возможной БА: а) исследование, проведенное в США, с участием 150 пациентов; б) крупное европейское многоцентровое РКИ с участием 346 пациентов с БА от легкой до средней степени тяжести. В обоих исследованиях изменения первичной конечной точки оценивались по шкале ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale – когнитивная субшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера) и по изменениям по шкале CGI (CGIC). После 6-месячного лечения в рамках европейского исследования когнитивные функции пациентов в группе терапии ницерголином улучшились по сравнению с таковыми в группе плацебо ( $p < 0,05$ ) [38, 39]. В исследовании, проводившемся в США, существенный эффект терапии ницерголином в отношении показателей по шкале CGIC наблюдался после 6 месяцев ( $p < 0,035$ ). В американском исследовании показано, что в группе ницерголина число пациентов, у которых состояние улучшилось, оказалось более высоким по сравнению с количеством в группе плацебо [39].

Отсроченный эффект длительно приема ницерголина был оценен в двойном слепом многоцентровом исследовании G. Nappi и соавт. с участием 108 пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести (БА, мультиинфарктная или смешанная деменция) [32, 39]. Терапия ницерголином способствовала более выраженным результатам по сравнению с плацебо.

Через 12 месяцев средние значения по шкале SCAG изменились на -8% и +9% соответственно для групп, получавших ницерголин или плацебо; кроме того, существенные отличия в пользу ницерголина были обнаружены между группами сравнения по всем параметрам шкалы SCAG (кроме показателя «аффективные расстройства») [32, 39]. Не было обнаружено ухудшения среднего показателя по шкале MMSE (Mini Mental State Examination – методика мини-исследования психического состояния) у пациентов, получавших лечение ницерголином [32, 39]. После 12 месяцев наблюдения в данном исследовании сохранялись выявленные существенные различия между группами сравнения, указывающие на преимущества ницерголина [32, 39]. По данным G. Nappi и соавт., состояние 53% принимавших ницерголин оценивалось как значительное улучшение и 12% – как ухудшение, в то время как состояние 32% пациентов, принимавших плацебо, ухудшилось, и только у 10% – улучшилось [32, 39].

Последующий этап многоцентрового европейского исследования пациентов с БА (B. Winblad и соавт., 2001) [38], во время которого большинство пациентов продолжали принимать ницерголин в двойном слепом режиме, продемонстрировал: через 12 месяцев от момента начала терапии среднее значение оценки по шкале SCAG ухудшилось в большей степени или с более высоким темпом в группе пациентов, принимавших плацебо (+4,0), по сравнению с таковым у лиц, получавших терапию ницерголином (+2,0) [38, 39].

Среди основных принципов лечения сосудистой патологии называют воздействие на липидный обмен, нормализацию АД, влияние на сосуды головного мозга и реологические свойства крови, улучшение нейронального метаболизма и др. [20]. Среди лечебных стратегий, направленных на решение упомянутых задач, важное место занимает вазотропная фармакотерапия [8, 12, 20, 21, 23]. Ницерголин – одно из немногих вазотропных средств, которое достаточно давно применяется в клинической практике, и к тому же по объему и уровню доказательности фармакологических и клинических исследований не уступает многим более

новым препаратам аналогичного типа действия [3]. В связи с накапливающимся клиническим материалом за рубежом публикуются результаты, позволяющие говорить о возможностях расширения фармакотерапевтического «профиля» ницерголина (что, однако, требует подтверждения в плацебо-контролируемых слепых РКИ).

В зарубежной научной медицинской литературе можно обнаружить сведения о том, что лекарственное средство с МНН ницерголин улучшает умственную деятельность после церебральной гипоксии, потенцирует восстановление церебральных функций после инсульта. Согласно последним данным российской научной медицинской литературы, ницерголин может использоваться после инсульта с целью терапии КН, наличие которых ограничивает социальную адаптацию, функциональную независимость и возможность проведения физической реабилитации [2]. В пользу сказанного выше могут свидетельствовать результаты российского исследования (2017) эффективности ницерголина у перенесших инсульт пациентов с КН и эмоциональными нарушениями (880 пациентов, у 440 из них отмечалась депрессия, у 440 – когнитивные расстройства, средний возраст – 69,6 года) [10]. Степень восстановления когнитивных функций определялась с помощью шкалы MMSE, эмоциональное состояние – опросника Бека и шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда. Установлена эффективность ницерголина в процессе реабилитации пациентов с указанными расстройствами: отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций и нормализация эмоционального состояния [10]. В 2016 году появились сведения, касающиеся позитивного опыта применения ницерголина при комплексной реабилитации (с использованием подвесного биомеханического устройства) у пациентов с выраженным расстройством двигательной функции после мозгового инсульта [1].

Высказывается мнение о том, что ницерголин может найти применение при заболеваниях периферических сосудов (органическая и функциональная артериопатия конечностей, синдром Рейно и др.) [13]. Имеются данные о потенциальной пользе ницерголина при вестибуляр-

Таблица 2 Результаты мета-анализа: безопасность ницерголина по критерию «число отмен препарата по любой причине» [27]				
Исследование	Ницерголин		Плацебо	
	Отмена препарата	Число пациентов	Отмена препарата	Число пациентов
Battaglia и соавт., 1989	29	159	30	157
Battaglia и соавт., 1995	3	54	4	54
Bes и соавт., 1999	8	36	10	36
Brola, 1997	2	43	0	40
Felisati и соавт., 2002	1	44	2	45
Nappi и соавт., 1997	3	54	4	54
Saletu и соавт., 1995	8	56	6	56
Winbland и соавт., 2001	29	177	32	169

ных нарушениях церебрального генеза (у пациентов, получавших ницерголин, отмечено уменьшение выраженности головокружения и повышение качества жизни в пределах 44–78%), а также при депрессии васкулярного происхождения (как последствия инсульта) [10, 12, 16, 34].

Опубликован литературный обзор, посвященный определению целесообразности и возможности использования ницерголина для лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом (по материалам баз данных MEDLINE, PubMed, Science Direct, PMC, Cochrane, архивов российских и зарубежных журналов и др.) [19]. Появились сведения об улучшении на фоне применения ницерголина состояния пациентов с дисфагией, являющейся ФР аспирации и пневмонии, дегидратации и неудовлетворительного питания. Это связывают со способностью указанного лекарственного средства повышать синтез субстанции P (улучшение состояния у пациентов с дисфагией сопровождалось повышением уровня субстанции P в сыворотке крови) [31].

#### Безопасность ницерголина

В ряде исследований сообщается о хорошей переносимости ницерголина в терапевтических дозах [29, 32, 35, 36, 39]. В мета-анализ 2014 года были включены данные баз MEDLINE, Medline-in-process, Cochrane, EMBASE, EMBASE alerts, Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and Cochrane Methodology Register (CMR) [27]. Данные охватывали все РКИ, открытые или слепые, у пациентов, получавших

терапию ницерголином. Всего в анализ включено 29 исследований, которые проходили, главным образом, в европейских странах. Преимущественно обследовали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=15) и деменцией (n=8) [27]. Результаты мета-анализа не выявили статистически значимых различий по частоте уровня отмены пациентами ницерголина и плацебо (табл. 2) [27]. Кроме того, мета-анализ показал, что риск возникновения побочных эффектов в группе лиц, получавших ницерголин, и в группе плацебо был одинаковым (RR=1,05, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,2). В то же время риск развития серьезных побочных эффектов был несколько ниже в группе ницерголина в сравнении с таковой в группе контроля (статистически незначимые различия) (RR=0,85, 95% ДИ 0,5–1,45). Частота приступов страха в группе ницерголина была достоверно ниже, чем в группе плацебо (p=0,01) [27]. В целом, ницерголин является безопасным лекарственным средством для применения у пациентов с деменцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, его безопасность сопоставима с таковой в группе плацебо [27].

#### Преимущества ницерголина

– По сравнению с **винпоцетином**, ницерголин более выражено способствовал восстановлению неврологических функций, нормализации параметров мозговой гемодинамики у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и АГ или АГ [15].

– По сравнению с **пентоксифиллином**, после ишемического инсульта пен-

токсифиллин способствовал улучшению кровотока преимущественно в стенозированных артериях, тогда как ницерголин – не только в стенозированных, но и в интактных мозговых артериях. При использовании ницерголина отмечено снижение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также уменьшение вязкости крови [15].

– По сравнению с **другими вазотропными и нейропротекторными** лекарственными средствами: ницерголин обладает уникальной способностью направленно активизировать все звенья холинергической нейромедиации (от биосинтеза ацетилхолина до рецептор-эффektorных реакций), а также стимулировать адрено- и дофаминергические процессы в ЦНС [3, 5, 16, 22, 37]. В клинической практике это выражается в нормализации когнитивных процессов и психоэмоциональной сферы [3].

Ницерголин включен в Республиканский формуляр лекарственных средств, утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №67 26.06.2017 г., а также в Британский национальный формуляр и Украинский государственный формуляр.

Необходимо отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке Республики Беларусь появился новый отечественный генерический препарат ницерголина: «Ницерголин-НАН» (Государственное предприятие «Академфарм», Республика Беларусь). Лекарственное средство выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, 5, 10 и 30 мг.

Применение «Ницерголина-НАН» в соответствии с показаниями, установленными в Инструкции по медицинскому применению [8], регламентировано «Клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1387 от 31.12.2010 г.

Качество белорусского лекарственного средства «Ницерголин-НАН» обеспечивается следующими факторами. Производитель Государственное предприятие «Академфарм» выпускает препарат:

– с использованием субстанции ницерголина из высококачественной

европейской субстанции TEVA (Czech Industries s.r.o., Чешская Республика, рег. удостоверение №1872/14);  
– по стандартам GMP.

Установлена биоэквивалентность лекарственного средства «Ницерголин-НАН» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 30 мг ницерголина, Государственное предприятие «Академфарм», Республика Беларусь) и лекарственного средства «Сермион» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 30 мг ницерголина, Pfizer H.C.P. Corporation, США). Клинический этап испытаний был проведен на базе 5-й городской клинической больницы Минска. Биоаналитический, фармакокинетический и биолого-статистический этапы испытаний были выполнены на базе Белорусского государственного медицинского университета. Подтверждена гипотеза о соответствии показателей сравнительной биодоступности таблеток «Ницерголин-НАН» и «Сермион», а также гипотеза об эквивалентности параметров скорости абсорбции таблеток «Ницерголин-НАН» и «Сермион».

Рекомендуемая суточная доза «Ницерголин-НАН» составляет 30–60 мг в сутки и может быть разделена на 3 приема [8]. Если лекарственное средство назначено в суточной дозе 30 мг (1 таблетка), рекомендуется принимать ее за завтраком. Поскольку улучшение симптомов обычно наблюдается через 4–6 недель от начала приема, рекомендуется принимать ницерголин в течение длительного периода времени. Продолжительность приема лекарственного средства в соответствии с рекомендациями не ограничена во времени, но через определенные промежутки времени (не реже чем раз в 6 месяцев), врач должен проводить оценку целесообразности продолжения лечения. Стоимость «Ницерголина-НАН» сравнительно невысока, что обеспечивает его доступность потребителю и хорошую комплаентность.

#### Выводы:

1. Отечественное импортозаменяющее лекарственное средство «Ницерголин-НАН» предназначено для симптоматического лечения деменции легкой и умеренно тяжелой степени с целью коррекции когнитивных и поведенческих расстройств [8].

2. Применение препарата «Ницерголин-НАН» в соответствии с показаниями, установленными в Инструкции по медицинскому применению, регламентировано «Клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1387 от 31.12.2010 г. «Ницерголин-НАН» входит в Республиканский формуляр лекарственных средств, утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №67 от 26.06.2017 г.

3. Белорусское импортозаменяющее лекарственное средство «Ницерголин-НАН» выпускается Государственным предприятием «Академфарм» по стандартам GMP с использованием высококачественной европейской субстанции TEVA (Czech Industries s.r.o., Чешская Республика).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В.В., Журавлева М.В., Телешова Е.С. // Медицинский алфавит. – 2016. – Т.3, №22 (85). – С.22–27.
2. Бельская Г.Н., Степанова С.Б., Макарова Л.Д. и соавт. // Поликлиника. – 2017. – №1 (1). – С.7–11.
3. Бурчинский С.Г. // НейроNews. – 2016. – №4 (78). – С.31–34.
4. Головачева В.А., Захаров В.В. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №23. – С.6–13.
5. Дамулин И.В. // Неврол. психиат. – 2010. – Т.110, №12. – С.119–122.
6. Дамулин И.В., Екушева Е.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №4. – С.94–100.
7. Евтушенко И.С., Филимонов Д.А. // Международный неврол. журн. – 2015. – №2 (72). – С.95–102.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ницерголин-НАН. – Режим доступа: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/16\_04\_2582\_s.pdf].
9. Клинические исследования сермиона. – Режим доступа: [http://www.cnsinfo.ru/drugs/nicergoline/sermion/572.html].
10. Ковальчук В.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – №114 (10). – С.81–86.
11. Колыхалов И.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – №6. – С.87–92.
12. Кузнецова С.М., Ена Л.М., Егорова М.С. Кардіоемболічний інсульт: клініка, діагностика, лікування: Метод. рекоменд. – Киев, 2012. – 44 с.
13. Кукес В.Г., Аникин Г.С., Минаева Е.С. // Спра-

вочник поликлинического врача. – 2014. – №5. – С.46–49.

14. Левин О.С. // Міжнар. неврол. журнал. – 2012. – №1. – С.117–124.
15. Логановский К.Н., Юрьев К.Л. // Укр. мед. журн. – 2005. – №2 (46). – С.59–75.
16. Мамчур В.И. и др. // НейроNews. – 2011. – №3 (30). – Режим доступа: [https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-469/Klinicheskiy-potencial-nicergolina-vzglyad-farmakologa#gsc.tab=0].
17. Михайлов И.Б. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2015. – №4. – С.18–23.
18. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. // Здоров'я України. – 2006. – №15–16. – С.18–19.
19. Попова И.В., Карпенко А.А. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – №3. – С.39–45.
20. Селезнева С.В. и др. // Междунар. неврол. журн. – 2006. – №5 (9). – Режим доступа: [http://mif-ua.com/archive/article/2389].
21. Скворцова В.И. // Системные гипертензии. – 2005. – Т.7, №2. – С.48–52.
22. Calza L., Ciardino L. // Adv. Exp. Med. Biol. – 2004. – Vol.541. – P.153–168.
23. Cummings J.L., et al. // Morphological and Pathophysiological Aspects of Cerebrovascular Disease. – Chicago, 2008. – P.132–161.
24. Donnan G.A., et al. // Lancet. – 2008. – Vol.371, N9624. – P.1612–1623.
25. Erdenek P. // Mag. Clin. Rev. – 2012. – Vol.11. – P.84–93.
26. Fioravanti M., Flicker L. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – N4. – CD003159.
27. Fioravanti M., et al. // BMJ Open. – 2014. – N4. – e005090.
28. Giardino L., et al. // Neuroscience. – 2002. – Vol.109. – P.487–497.
29. Herrmann W.M. // Dementia and Geriatr. Cogn. Disorders. – 1997. – Vol.8, N1. – P.9–17.
30. Mizuno T., et al. // Brain Res. – 2005. – Vol.1066, N1–2. – P.78–85.
31. Nakashima, et al. // Medicine (Baltimore). – 2011. – Vol.90, N4. – P.279–283.
32. Nappi G., et al. // Clinical Drug Investigation. – 1997. – Vol.13, N6. – P.308–316.
33. Nitkunan A., et al. // Stroke. – 2011. – Vol.42, N1. – P.133–138.
34. Sakamoto S., Katayama Y. // J. Adult Dis. – 2005. – Vol.35. – P.94.
35. Saletu B., et al. // Psychopharmacology. – 1995. – Vol.117, N4. – P.385–395.
36. Saletu B., Carg A., Shueb A. // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol.14. – ID610103.
37. Winblad B., et al. // CNS Drugs. – 2000. – Vol.14. – P.167–287.
38. Winblad B., et al. // Clinical Drug Investigation. – 2001. – Vol.21. – P.621–632.
39. Winblad B., et al. // Clinical Drug Investigation. – 2008. – Vol.28, N9. – P.533–552. Терапевтическое использование ницерголина (сокращенное изложение). – Режим доступа: [http://msvitu.com/pages/appendices/nicergolin.pdf].

Поступила 10.08.2017 г.

Статья размещена на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.