

Nicergolina – zbiór podręcznych informacji dla lekarza praktyka

Nicergoline – a bunch of handy information
for the general practitioner

Prof. dr hab. n. med. Monika Białecka

Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej,
Pomorski Uniwersytet Medyczny

ZŁOŻONY MECHANIZM DZIAŁANIA

Nicergolina to lek o złożonym mechanizmie działania komórkowym i molekularnym na poziomach neuronalnym, naczyniowym i płytkowym [1–5]. Wykazuje wysokie powinowactwo do postsynaptycznych receptorów α_1 -adrenergicznych (działanie antagonistyczne) i umiarkowane do presynaptycznych receptorów α_2 -adrenergicznych. Nicergolina ma również zróżnicowane pod względem siły powinowactwo do receptorów serotoninowych oraz niskie do receptorów dopaminowych D_1 , D_2 i muskarynowych M_1 , M_2 [5]. Lek ten zwiększa ośrodkową syntezę i uwalnianie noradrenaliny (NA), w mniejszym stopniu dopaminy (DA), nie zmieniając obrotu serotoniny [6]. Korzystnie wpływa na szlak fosfatydyloinozytolu (PI) i aktywność fosfolipazy C (PLC) oraz pobudza wyrzut neurotransmiterów [1]. W efekcie spowalnia procesy neurodegeneracyjne.

MOŻLIWOŚĆ DZIAŁANIA NEUROTROFICZNEGO I NEUROPROTEKCYJNEGO

W modelu *in vitro* wykazano, że nicergolina modyfikuje niektóre z patofizjologicznych ogniw otępienia alzheimerowskiego [8, 9]. Lek zwiększa aktywność neuronalnej syntetazy tlenku azotu, aktywuje kinazę białkową C (PKC), co prowadzi do translokacji PKC z frakcji rozpuszczalnej do błonowej. Efektem tego jest poprawa funkcji α -sekretazy (pobudzenie aktywności), enzymu uczestniczącego w degradacji białka prekursorowego amyloidu β [1]. Dodatkowo nicergolina zwiększa stężenie czynnika wzrostu nerwów (NGF) w płacie czołowym zwierząt doświadczalnych, co można uznać za działanie neuroprotektcyjne względem neuronów cholinergicznym [10]. Równie interesującą właściwością nicergoliny jest poprawa metabolizmu tkanki mózgowej [1, 5], częściowo wynikająca z możliwości wpływu leku na związane ze starzeniem się zaburzenia mechanizmów regulujących lokalny przepływ krwi. Dodatkowo nicergolina hamuje aktywność fosfolipazy płytkowej, wykazując tym samym działanie przeciwagregacyjne.

WIELE WSKAZAŃ DO STOSOWANIA

Nicergolina to molekula o szerokim zastosowaniu terapeutycznym. Jest polecana w zaburzeniach krążenia mózgowego i obwodowego, migrenie, szumach usznych, zawrotach głowy, retinopatii cukrzycowej oraz pomocniczo w leczeniu zaburzeń krążenia obwodowego, np. w zespole Raynauda (działanie naczyniorozszerzające). Lek stosowany jest również w objawowym leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych i zachowania, zwłaszcza u osób starszych [1, 5, 11].

BRAK ISTOTNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Nicergolina cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Wśród jej działań niepożądanych najczęściej wymienia się: nudności, uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze, rzadziej bradykardię. Większość objawów ma charakter łagodny i przejściowy, niekiedy nasilenie objawów może mieć związek z wielkością dawki dobowej. W odróżnieniu od winpocetyny, leku stosowanego w podobnych wskazaniach, nicergoli-

na nie wydłuża odstępu QT ani nie powoduje zaburzeń rytmu serca. W praktyce klinicznej dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 mg/24 h w 2 lub 3 dawkach, w przypadku pojawienia się działań niepożądanych proponuje się czasową redukcję dawki leku. W 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Komisji ds. Leków (EMA) zalecił ograniczenie stosowania wybranych pochodnych alkaloidów sporyszu, w tym nicergoliny, z uwagi na ryzyko zwłóknienia, szczególnie zastawek serca, oraz zatrucia sporyszem [12]. Zaburzenia te mają wynikać z aktywacji receptorów serotoninowych, np. 5-HT_{2B}. Rekomendacje te budzą jednak duże wątpliwości, ponieważ dane wskazują na działanie antagonistyczne nicergoliny na receptory 5-HT_{2B}, a nie agonistyczne, a w bazie PubMed do 2020 r. nie ma obiektywnych danych literaturowych na temat związku leku z powyższymi powikłaniami [11, 13].

POTWIERDZONA SKUTECZNOŚĆ

Badania kliniczne oceniające działanie farmakologiczne nicergoliny dotyczyły m.in. otępienia alzheimerskiego oraz otępienia mieszanego, a uzyskane wyniki wskazują na jej potencjalne korzyści terapeutyczne. Przeprowadzona w 2001 r. metaanaliza dotyczyła stosowania doustnego leku w dawce 60 mg/24 h w okresie od 4 tygodni do 2 lat u pacjentów z otępieniem lub innymi zaburzeniami poznawczymi [14]. Pomimo różnej metodyki prób zakwalifikowanych do metaanalizy wyniki są spójne i zgodnie wskazują na korzystny wpływ nicergoliny na funkcje zachowania oceniane w Geriatrycznej Skali Oceny Klinicznej Sandoza (SCAG) oraz funkcje poznawcze oceniane z wykorzystaniem krótkiej skali oceny stanu psychicznego (MMSE), skali oceny zdolności poznawczych w chorobie Alzheimera (ADAS-Cog), czy na ogólną poprawę kliniczną (CGI). Działanie farmakologiczne obserwowano już po 8 tygodniach, a po 6 miesiącach stosowania nicergoliny 22–89% pacjentów wykazywało poprawę kliniczną, nadal obserwowaną u większości z nich po 12 miesiącach. Podobnie dobry efekt kliniczny nicergolina zapewniała podczas rehabilitacji chorych po incydentach naczyniowych, np. udarze mózgu, efekt ten był szczególnie zauważalny u pacjentów, u których w trakcie choroby rozwinęła się

depresja [1]. Wydaje się również, że nicergolina ma największą skuteczność przy łagodnym do umiarkowanego nasileniu objawów, raczej u chorych z otępieniem mieszanym. Z drugiej strony udział czynników naczyniowych w patologii otępienia alzheimerowskiego może uzasadniać częsty wybór leków naczyniowych w szerokiej praktyce lekarskiej.

NOWE PERSPEKTYWY

Znaczenie terapii nicergoliną u pacjentów z chorobą Parkinsona (PD) i towarzyszącym otępieniem (PDD) było już przedmiotem oceny klinicznej [1]. Lee i wsp. (2019) porównali skuteczność nicergoliny w dawce 60 mg/24 h oraz placebo w okresie roku u chorych z PDD [4]. Autorzy poza testami psychologicznymi przeprowadzili ocenę regionalnego przepływu mózgowego krwi (rCBF) metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT). Wykonane w obu grupach testy psychologiczne nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaniem wstępnym a końcowym, podczas gdy ocena kontrolna SPECT u chorych niestosujących leku wskazywała na istotną hipoperfuzję w zakresie płatów skroniowych i czołowych. Co istotne, analogiczne badanie przeprowadzone u pacjentów z PDD leczonych nicergoliną wykazało jedynie łagodne zaburzenia przepływu krwi w badanych rejonach mózgu. Pomimo małej liczebności grup autorzy sugerują, że nicergolina może zmniejszać progresję zmian w ośrodkach kluczowych dla funkcji poznawczych. Badanie wykorzystujące zbliżone metody obrazowe przeprowadzono również w grupie pacjentów z AD, u których zastosowanie nicergoliny poprawiało perfuzję krwi w zakresie płatów czołowych [3].

WYBRANE SYTUACJE KLINICZNE

Nicergolina w modelu *in vitro* działa jak silny inhibitor procesu adhezji i agregacji płytek krwi na drodze hamowania aktywacji fosfolipazy C w błonie komórkowej trombocytów. Jest to mechanizm odmienny od aspiryny, zatem łączenie obu tych leków może być przynajmniej teoretycznie przyczyną krwawień u niektórych pacjentów. Znaczenie opisanej interakcji w kontekście działań niepożądanych jest dyskusyjne,

oparte na modelu zwierzęcym, *in vitro*, a nie poparte obserwacjami klinicznymi [1]. Z powodu braku rekomendacji decyzja o łączeniu nicergoliny z lekami przeciwagregacyjnymi powinna być rozpatrywana indywidualnie (np. po uwzględnieniu wydolności nerek, leków). Wydaje się, że wprowadzenie nicergoliny u chorego na 2-lekowej terapii przeciwagregacyjnej (ASA, kłopidogrel) powinno być odroczone do 22 dni po udarze (rozpoczęcie monoterapii ASA), podczas gdy stosowanie wyłącznie ASA nie wyklucza włączenia nicergoliny wcześniej, np. po normalizacji stanu klinicznego (np. normalizacji ciśnienia tętniczego). W trakcie łączenia nicergoliny i ASA zaleca się ocenę stężenia kwasu moczowego w przypadku chorych z hiperurykemią. Nicergolina poprawia krążenie w siatkówce, w związku z czym może być z korzyścią terapeutyczną stosowana u chorych z jaskrą.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek kliniczny: pacjentka, lat 74

74-letnia pacjentka skarżyła się na nasilające się w ciągu ostatnich 2 miesięcy zawroty oraz bóle głowy. Chora opisywała objawy jako uczucie wirowania, kołysania, zwykle o nagłym początku, z towarzyszącymi nudnościami. Okresowo pojawiała się również wrażenie niestabilności, niepewności chodu ze współwystępującą obawą przed upadkiem. W wywiadzie: migrena bez aury, nadciśnienie tętnicze (NT) leczone lekami hipotensyjnymi (indapamidem, peryndoprylem) od 20 lat (maksymalne wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych wynosiły 170/110 mmHg), hipercholesterolemia (leczona rosuwastatiną). Przed 10 laty pacjentka przeżyła udar niedokrwieniny mózgu, po nim przez 4 lata stosowała aspirynę w dawce przeciwagregacyjnej, lek odstawiła z powodu problemów gastrycznych. Badanie przedmiotowe nie wykazało objawów ogniskowych. Wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił 25 kg/m², wartości ciśnienia tętniczego – 170/105 mmHg, czynność serca była miarowa, wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) – 60 ml/min. W badaniu tomograficznym głowy uwidoczono jamę malacyjną w prawym płacie ciemieniowym, bez cech świeżego niedokrwienia. Ultrasonografia

(USG) tętnic szyjnych wykazała zwężenie światła tętnicy szyjnej wspólnej lewej wynoszące 40%. Rozpoznano mieszany charakter zawrotów głowy z przewagą zawrotów nieukładowych u pacjentki ze źle kontrolowanym NT i przeżytym udarem niedokrwiennym mózgu. Zmodyfikowano leczenie hipotensyjne, zwiększając dawkę peryndoprylu, wprowadzono dodatkowo amlodypinę oraz nicergolinę początkowo w dawce 2×10 mg/24 h, a po 5 dniach 3×10 mg/24 h. Po 8 dniach leczenia pacjentka zgłosiła się z powodu pogorszenia samopoczucia, nasilenia zawrotów głowy, uczucia gorąca oraz dużych spadków ciśnienia tętniczego krwi. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. Zalecono zmniejszenie dawki nicergoliny do 10 mg/24 h oraz kontrolę ciśnienia tętniczego, a po ustabilizowaniu się wartości ciśnienia ponowne zwiększenie dawki nicergoliny do 30 mg/24 h. Modyfikacja leczenia spowodowała normalizację ciśnienia, po miesiącu terapii nicergoliną w dawce 30 mg odnotowano istotną redukcję zawrotów głowy oraz redukcję częstości migrenowych bólów głowy.

Przedstawiony przypadek wskazuje na dwa istotne aspekty kliniczne: bezpieczeństwo oraz skuteczność politerapii. Objawy kliniczne pacjentki miały związek z chorobami naczyniowymi mózgu oraz źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Modyfikacja leczenia nadciśnienia oraz wprowadzenie leku wpływającego na poprawę krążenia mózgowego oraz metabolizmu tkanki mózgowej były wysoce zasadne. Wydaje się jednak, że synergizm leków w zakresie obniżenia wartości ciśnienia tętniczego stał się przyczyną wystąpienia działań niepożądanych. Decyzja o redukcji dawki nicergoliny, a następnie zwiększeniu jej po normalizacji ciśnienia była więc uzasadniona. W przypadku opisywanej pacjentki problematyczny jest brak protekcji wtórnej udaru mózgu. Nicergolina nie jest lekiem z wyboru w tym wskazaniu, jednak z uwagi na działanie przeciwagregacyjne może stanowić alternatywę dla terapii do chwili podjęcia decyzji o wyborze kolejnego leku przeciwplatekowego.

Przypadek kliniczny: pacjent, lat 70

U 70-letniego pacjenta pojawiły się postępujące skokowo zaburzenia poznawcze, początkowo o charakterze zaburzeń postrzegania, uwagi,

a w ostatnim czasie również zaburzeń pamięci świeżej. Syn pacjenta wspominał dużą labilność emocjonalną ojca oraz nastój depresyjny. Przedstawione objawy nasiliły się po upadku przed 5 miesiącami oraz po 3 epizodach zaburzeń równowagi z towarzyszącymi zawrotami głowy. Pacjent informował o zmienności nasilenia dolegliwości z tendencją do pogarszania w godzinach wieczornych i nocnych. Chory był obciążony licznymi chorobami współwystępującymi, w tym: NT, hipercholesterolemią, cukrzycą typu 2, nikotynizmem. W wywiadzie przebyty przed 10 laty zawał mięśnia sercowego. Na podstawie wywiadu, badania klinicznego (w skład którego weszły: badanie neurologiczne, psychologiczne, ocena MMSE, geriatrycznej skali oceny depresji [GDS], wskaźnika ischemicznego Hachinskiego [HIS]), badań obrazowych mózgu oraz USG tętnic domózgowych postawiono rozpoznanie otępienia naczyniowego (VaD) o łagodnym nasileniu. Zalecono kontrolę diety, glikemii, ciśnienia tętniczego krwi (utrzymanie stałych wartości na poziomie 120/80 mmHg), wprowadzono nicergolinę w dawce wzrastającej maksymalnie do 60 mg/24 h przy kontroli wartości ciśnienia tętniczego. W trakcie leczenia nie zanotowano działań niepożądanych leku, po 2 miesiącach terapii pacjent oraz rodzina zauważyli poprawę funkcji poznawczych, głównie pod postacią lepszej koncentracji uwagi oraz większej gotowości do ćwiczeń. Pacjent zgłaszał również mniejszą senność. Nadal występowały zaburzenia nastroju, co ostatecznie skłoniło lekarza prowadzącego do włączenia leku z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) – escitalopramu 10 mg w postaci ODT.

Przedstawiony przypadek stanowi przykład istotnego problemu klinicznego, jakim jest leczenie pacjentów z rozpoznaniem otępieniem naczyniowym, ponieważ obecnie nie ma rekomendacji w zakresie farmakoterapii tego schorzenia. Mechanizm działania nicergoliny, oparty na czynnikach naczyniowym i metabolicznym, jak również stwierdzony w modelu doświadczalnym zwiększony ośrodkowy obrót ACh i NA, mogą wskazywać na potencjalną korzyść zastosowania farmaceutyku w tej grupie chorych. Dołączenie do nicergoliny leku z grupy SSRI może zwiększać ryzyko zaburzeń agregacji płytek krwi, dlatego w takim przypadku wskazana jest kontrola pacjenta.

STRESZCZENIE

W pracy przeanalizowano efektywność i bezpieczeństwo stosowania nicergoliny u pacjentów z różnymi formami otępienia w kontekście przypadków klinicznych.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Parkinsona, nicergolina, bezpieczeństwo, skuteczność

ABSTRACT

In the article there is analyzed the effectiveness and safety of nicergoline in patients with various forms of dementia in the light of clinical cases.

Key words: dementia, Parkinson's disease, nicergoline, safety, efficacy

PIŚMIENNICTWO

1. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig.* 2008; 28: 533-2.
2. Zang G, Fang L, Chen L et al. 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): 7293-300. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8786>.
3. Im JJ, Jeong HS, Park JS et al. Changes in Regional Cerebral Perfusion after Nicergoline Treatment in Early Alzheimer's Disease: A Pilot Study *Dement Neurocogn Disord.* 2017; 16(4): 104-9. <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.4.104>.
4. Lee S, Na SH, Chung YA et al. Efficacy of nicergoline treatment in Parkinson's disease associated with dementia. *J Clin Neurosci.* 2019; 70: 136-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.048>.
5. Zajdel P, Bednarski M, Sapa J et al. Ergotamine and nicergoline – facts and myths. *Pharmacol Rep.* 2015; 67(2): 360-3. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.10.010>.
6. Carfagna N, Di Clemente A, Cavanus S et al. Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. *Neurosci Lett.* 1995; 197(3): 195-8. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11928-p](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11928-p).
7. Carfagna N, Cavanus S, Damiani D et al. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. *Neurosci Lett.* 1996; 209(3): 189-92. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12634-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12634-3).
8. Checler F. Processing of the β -amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 1995; 65(4): 1431-44.
9. Cedazo-Minguez A, Bonecchi L, Winblad B et al. Nicergoline stimulates protein kinase C mediated α -secretase processing of the amyloid precursor protein in cultured human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurochem Int.* 1999; 35(4): 307-15.

10. Nishio T, Sunohara N, Furukawa S et al. Repeated injections of nicergoline increase the nerve growth factor level in the aged rat brain. *Jpn J Pharmacol.* 1998; 76(3): 321-3.
11. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J et al. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014; 4(7): e005090. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005090>.
12. EMA/750632/2013 assessment report. Ergot derivatives containing medicinal products. International Non-proprietary Name: nicergoline https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-ergot-derivatives-containing-medicinal-products-nicergoline_en.pdf.
13. Saletu B, Garg A, Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 610103. <https://doi.org/10.1155/2014/610103>.
14. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2001(4): CD003159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003159>.

Adres autora:

prof. dr hab. n. med. Monika Białecka

Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej,

Pomorski Uniwersytet Medyczny

70-111 Szczecin, ul. Powstańców Wlkp. 72

e-mail: monika-bialecka@post.pl