



Przemysław Bieńkowski

Kieruje Zakładem Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN) w Warszawie i przewodniczy Radzie Naukowej IPiN. Jego zainteresowania badawcze skupiają się na poszukiwaniu nowych leków psychotropowych, biomarkerów zaburzeń psychicznych i neurobiologicznego podłoża anhedonii.



Halina Sienkiewicz-Jarosz

Ordynator I Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Przedmiotem zainteresowań naukowych i klinicznych są choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego, choroby naczyniowe mózgu oraz padaczka.

Czy nicergolina jest typową pochodną alkaloidów sporyszu? Uwagi do opinii Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) z 2013 r. w sprawie ograniczenia stosowania leków zawierających pochodne alkaloidów sporyszu

Is nicergoline a typical derivative of ergot alkaloids? Comments on the opinion of the European Medicines Agency (EMA) from 2013 on the restriction of the use of medicines containing ergot derivatives

Przemysław Bieńkowski¹, Halina Sienkiewicz-Jarosz²

¹ Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii

² I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii

STRESZCZENIE

Celem niniejszego komentarza jest krytyczne omówienie opinii Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) z 2013 r. dotyczącej nowych ograniczeń stosowania leków zawierających pochodne alkaloidów sporyszu. Szczególny nacisk w komentarzu położono na wymienione w opinii EMA działania niepożądane pochodnych alkaloidów sporyszu i powiązanie ich z nicergoliną.

Słowa kluczowe: nicergolina, zwłóknienie, zatrucie sporyszem, EMA

ABSTRACT

The aim of this commentary is to critically review the opinion issued by European Medicines Agency (EMA) in 2013 on new restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. A special emphasis is given to applicability of safety concerns listed in the EMA document to nicergoline.

Key words: nicergoline, fibrosis, ergotism, EMA

NAJWAŻNIEJSZE

Przypisywanie nicergolinie istotnego ryzyka wywołania zatrucia sporyszem jest sprzeczne z wiedzą na temat patomechanizmu takiego zatrucia i praktyką kliniczną.

HIGHLIGHTS

Attributing cause a significant risk of ergotism to nicergoline is contrary to the knowledge of the pathogenesis of such poisoning and clinical practice.

OPINIA EMA W SPRAWIE OGRANICZENIA STOSOWANIA LEKÓW ZAWIERAJĄCYCH POCHODNE ALKALOIDÓW SPORYSZU

W 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) dokonał bilansu korzyści i ryzyka wybranych pochodnych alkaloidów sporyszu (dihydroergotaminy, dihydroergokrystyny, dihydroergotoksyny, kombinacji, dihydroergokryptyny i kofeiny, nicergoliny) i zalecił ograniczenie stosowania leków je zawierających w takich wskazaniach, jak: „leczenie dolegliwości dotyczących układu krążenia lub problemów z pamięcią i czuciem oraz w zapobieganiu migrenowym bólowi głowy” [1]. Co istotne, w opinii EMA wydanej na podstawie rekomendacji CHMP (nr dokumentu EMA/27446/2014 – wersja polska dostępna na stronie www.ema.europa.eu) nie podważa się stosowania tych leków w innych wskazaniach, w których są zarejestrowane w niektórych krajach UE, w tym w leczeniu otępienia czy ostrego migrenowego bólu głowy.

UZASADNIENIE OPINII EMA

Opinia CHMP/EMA wywołała pewną dezorientację, ponieważ połączono w niej w jedną klasę leki o bardzo różnych właściwościach farmakologicznych i klinicznych [2]. Wątpliwości budzi zwłaszcza fakt potraktowania jako typowej pochodnej alkaloidów sporyszu nicergoliny [3]. W uzasadnieniu do zalecenia ograniczenia stosowania ww. leków jest mowa o znaczącym ryzyku wywoływania przez nie zwłóknień i ergotyzmu (zatrucia sporyszem). Położono więc nacisk na kwestie bezpieczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem dwóch konkretnych działań niepożądanych. CHMP zauważył nawet, że „istnieje wiarygodny mechanizm, za pośrednictwem którego pochodne alkaloidów sporyszu wywołują zwłóknienie i silne zwężenie naczyń (zatrucie sporyszem)”. Jedyne mechanizm farmakologiczny, jaki wskazano w dokumencie, opisany jest na stronie 3 w następujący sposób: „(...) pochodne alkaloidów sporyszu są zdolne do wywoływania zwłóknienia, a w szczególności zwłóknienia zastawek serca, poprzez aktywację receptorów serotonergicznym, co zostało obszernie opisane w piśmiennictwie”. W odniesieniu do nicergoliny jest to uzasadnienie znajdujące wątpliwe oparcie w literaturze naukowej. Zwłaszcza przypisywanie nicergolinie wywoływania istotnego ryzyka zatrucia sporyszem jest sprzeczne z wiedzą na temat patomechanizmu takiego zatrucia i praktyką kliniczną [3, 4]. Podobnie przypisywanie nicergolinie serotonergicznego mechanizmu działania wiążanego aktualnie z ryzykiem zwłóknienia zastawek (pobudzenie receptorów 5-HT_{2B} [5]) nie znajduje uzasadnienia w li-

teraturze. Przeciwnie, istnieją doniesienia sugerujące, że nicergolina jest antagonistą (a nie agonistą) receptorów serotoninowych 5-HT₂ [6]. Z drugiej strony, z bliżej nieznanych powodów, w stanowisku EMA nie ma nawet wzmianki o pochodnych alkaloidów sporyszu, dla których dowody na wywoływanie zwłóknień w mechanizmie aktywacji receptorów serotoninowych są względnie oczywiste (pergolid, kabergolina) [7].

Zasygnalizowane wyżej problemy skłoniły autorów do podsumowania w tym komentarzu najważniejszych wątpliwości związanych z lekturą opinii CHMP/EMA.

NICERGOLINA – PRZEGLĄD WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNYCH I KLINICZNYCH W KONTEKŚCIE OPINII EMA

Nicergolina jest lekiem znanym od ponad 50 lat. Chemicznie jest to ester kwasu 5-bromonikotynowego i 8-hydroksymetylowej pochodnej kwasu lumilizergowego. W systemie klasyfikacji ATC (anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej) nicergolina została zaliczona do grupy leków działających na układ sercowo-naczyniowy, rozszerzających naczynia obwodowe oraz alkaloidów sporyszu (C04AE02) [8]. Leki zawierające nicergolinę są zarejestrowane w leczeniu objawowym przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych, w leczeniu wspomagającym chromania przestankowego w przebiegu objawowej niedrożności tętnic obwodowych i zespołu Raynauda oraz w innych wskazaniach, takich jak leczenie wspomagające pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym, ostrych retinopatii o podłożu naczyniowym i migrenowych bólów głowy [3, 4].

Mechanizm działania nicergoliny jest związany z blokadą receptorów α -adrenergicznych i rozszerzaniem naczyń krwionośnych, wpływem na aktywność układu serotonergicznego i dopaminergicznego, poprawą metabolizmu energetycznego mózgu w warunkach niedokrwienia i niedotlenienia oraz aktywnością przeciwplateletową [3, 9, 10]. Nicergolina silnie blokuje receptory α -adrenergiczne w cewce moczowej psa i w gruczole krokowym człowieka. W porównaniu z innymi lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne wykazuje większą selektywność wobec postsynaptycznych receptorów α_1 niż wobec presynaptycznych receptorów α_2 . Skutkiem tego jest niewielkie ryzyko tachykardii. Nicergolina wywołuje szybki efekt blokujący obwodowe receptory α -adrenergiczne, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi

oraz ujawniające się z opóźnieniem działanie ośrodkowe związane m.in. ze zwolnieniem akcji serca i obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Opisane efekty farmakologiczne nicergoliny nie są typowe dla alkaloidów sporyszu, do których lek został zakwalifikowany, ponieważ w ich przypadku należałoby się raczej spodziewać efektu naczynioskurczowego [8, 11]. Ponadto lek nasila obrót noradrenaliny i dopaminy [10], transmisję cholinergiczną poprzez stymulację acetylotransferazy cholinowej, wpływa na szlak fosfatydyloinozytolu i kinazy proteinowej C [4], wykazuje właściwości neuroprotektoryjne i antyoksydacyjne [12] i zmniejsza agregację płytek krwi poprzez hamowanie fosfolipazy płytkowej [13].

Pochodne ergotaminy wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych, zwłaszcza 5-HT₂ [8, 14]. Pobudzający wpływ na ten podtyp receptora z jednej strony determinuje ośrodkowe działanie tej grupy leków, a z drugiej – może odpowiadać za jedno z najbardziej niebezpiecznych działań niepożądanych. Doniesienia o indukowanym ergotaminą, jatrogennym uszkodzeniu zastawek datowane są na lata 70. XX w. Wykazano wówczas, że przewlekła terapia lekami działającymi pobudzająco na układ serotoninowy może powodować zwłóknienie zastawek prowadzące do walwulopatii. Do leków o zwiększonym ryzyku wywołania tych zaburzeń zalicza się pochodne ergoliny stosowane w leczeniu migreny, takie jak ergotamina, metysergid, dihydroergotamina, czy leki przeciwparkinsonowskie (pergolid, kabergolina) [7, 14]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że aktywacja receptorów serotoninowych typu 2B (5-HT_{2B}) w hodowli komórkowej indukuje mitogenezę, wydaje się więc, że walwulopatia może być wywoływana przez niewłaściwą stymulację komórek w obrębie zastawek serca [5, 14].

W opiniach ekspertów przygotowanych na zlecenie EMA wskazano na opisy ok. 30 przypadków działania niepożądanego, jakim było zwłóknienie. Analiza tych przypadków pod kątem związku między stosowaniem nicergoliny a wystąpieniem powikłania nie została przedstawiona. Należy tu zauważyć, że opinia CHMP/EMA wskazuje wyraźnie na dihydroergotaminę jako lek, dla którego odnotowano najwięcej przypadków zwłóknienia. W ogólnodostępnej bazie PubMed znaleźć można jeden opis, z 1996 r., dotyczący 4 pacjentów leczonych nicergoliną, u których po przewlekłym stosowaniu leku stwierdzono zmiany w opłucnej (ścięczenie, wybroczyny), stopniowo ustępujące po jego odstawieniu. Jednocześnie w doniesieniu tym sugerowano, że są to pierwsze tego typu przypadki [15]. W niedawno opublikowanej metaanalizie badań klinicznych, ukierunkowanej na bezpieczeństwo stosowania nicergoliny, nie znalazły się żadne doniesienia czy wnios-

ki na temat ryzyka zwłóknień lub wad zastawkowych po leczeniu tym preparatem [2].

W kontekście mechanizmu działania związanego z włóknieniem, na który wskazuje opinia EMA (pobudzenie receptorów 5-HT_{2B} [5]), warto wspomnieć, że w literaturze fachowej (przegląd bazy PubMed, luty 2015 r.) nie występuje ani jeden opis pobudzenia receptorów 5-HT_{2B} przez nicergolinę. Przeciwnie do przedstawionego przez EMA mechanizmu, nicergolina jest raczej antagonistą – blokerem – receptorów 5-HT₂ [6].

Typowe działania niepożądane nicergoliny są zazwyczaj ograniczone do nudności, uderzeń gorąca, łagodnych zaburzeń żołądkowych, niedociśnienia tętniczego i zawrotów głowy. W dużych dawkach lek może powodować bradykardię [3]. W literaturze znajduje się jeden opis przypadku anginy Prinzmetala [16] oraz ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek po zastosowaniu nicergoliny [17]. W porównaniu z typowymi pochodnymi alkaloidów sporyszu nicergolina ma lepszy profil bezpieczeństwa. Zarówno w charakterystyce produktu leczniczego, jak i metaanalizie dotyczącej bezpieczeństwa stosowania nicergoliny nie podaje się przypadków zatrucia przypominającego ergotyzm, czyli zatrucie sporyszem, takich jak skurcze mięśni, skurcz naczyń czy objawy niedokrwienia kończyn [2, 3]. Podobnie przegląd bazy PubMed (luty 2015 r.) nie ujawnił doniesień wiążących podawanie nicergoliny z występowaniem skurczu naczyń i ryzykiem ergotyzmu. Warto raz jeszcze podkreślić, że nicergolina jest związkiem naczyniorozszerzającym o dość dobrze poznany mechanizm działania (blokowanie receptorów α -adrenergicznych), który stoi w sprzeczności z przypisanym leкови w opinii EMA ryzykiem wystąpienia objawów zatrucia sporyszem. Objawy tego typu są charakterystyczne dla związków silnie kurczących naczynia, np. dla ergotaminy czy niektórych narkotyków z komponentą sympatykomimetyczną [11].

PODSUMOWANIE

Jak wspomniano na wstępie, w 2013 r. CHMP (działający przy EMA) dokonał oceny bilansu korzyści i ryzyka wybranych pochodnych alkaloidów sporyszu (dihydroergotaminy, dihydroergokryptyny, dihydroergotoksyny, kombinacji dihydroergokryptyny i kofeiny, nicergoliny) i zalecił ograniczenie stosowania tych leków w takich wskazaniach, jak: „leczenie dolegliwości dotyczących układu krążenia lub problemów z pamięcią i czuciem oraz w zapobieganiu migrenowym bólowi głowy”. Jako podstawowe uzasadnienie opinii podał ryzyko wywołania zwłóknień i zatrucia sporyszem.

Tak sformułowane stanowisko EMA w odniesieniu do nicergoliny może budzić wątpliwości. Wbrew naturalnej powadze, z jaką należy traktować zalecenie ograniczenia stosowania leku, w stanowisku nie przedstawiono żadnych danych opisujących ryzyko zwłóknienia i ergotyzmu przy stosowaniu nicergoliny. Danych takich brak też w literaturze naukowej. Co więcej, niedawna metaanaliza badań klinicznych nicergoliny nie wykazała zwiększonego ryzyka zwłóknień lub zatrucia sporyszem przy stosowaniu leku [2]. Jest to o tyle istotne, że w opinii EMA można przeczytać, że jest ona oparta na „wynikach badań klinicznych” i „opublikowanym piśmiennictwie”.

Wskazany przez EMA farmakologiczny mechanizm działania, za pośrednictwem którego nicergolina miałaby wywoływać zwłóknienia (pobudzenie receptorów dla 5-HT), również nie znajduje pokrycia w danych literaturowych. W opinii pominięto natomiast, z niejasnych przyczyn, inne pochodne alkaloidów sporyszu, w przypadku których – w odróżnieniu od nicergoliny – ryzyko zwłóknień jest względnie dobrze poznane [7].

Wobec powyższego dość arbitralne wydaje się odniesienie przez ekspertów EMA zagrożeń związanych ze stosowaniem alkaloidów sporyszu do nicergoliny. Takie uogólnienie jest obciążone błędem logicznym wynikającym z założenia, że podobna budowa chemiczna i nazwa są wystarczającymi przesłankami do obciążenia leku efektem klasy. Jaskrawą ilustracją tego problemu jest próba powiązania nicergoliny w dokumencie EMA z ryzykiem zatrucia sporyszem.

Powyższy komentarz nie powinien być traktowany jako zachęta dla lekarzy stosujących nicergolinę do odstąpienia od obowiązku zachowania należytej staranności przy podejmowaniu decyzji o włączeniu leku, doborze dawki oraz czasu trwania leczenia. Warto też, niezależnie od tematu komentarza, zaapelować o zgłaszanie działań niepożądanych leków i publikowanie własnych, nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii.

PIŚMIENICTWO

1. [online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Ergot_derivatives-containing_products/WC500161278.pdf].
2. 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).
3. Saletu B, Garg A, Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int* 2014; 2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103.

4. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 533-52.
5. Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, Merryman WD. Serotonin receptors and heart valve disease-it was meant 2B. *Pharmacol Ther* 2011; 132(2): 146-57.
6. Mirzoyan RS, Ganshina TS, Pukhalskaya TG et al. Effects of nicergoline in experimental models related to pathogenesis of migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11(11): 671-6.
7. Andersohn F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Mov Disord* 2009; 24(1): 129-33.
8. Zajdel P, Bednarski M, Sapa J, Nowak G. Ergotamine and nicergoline – facts and myths. *Pharmacol Rep* 2015; 67(2): 360-363.
9. Shintomi K, Yoshimoto K, Ogawa Y et al. Effects of nicergoline on cerebral energy metabolism in normal mice. *Yakugaku Zasshi* 1986; 106(1): 90-94.
10. Carfagna N, Rossi A. Nicergoline: biochemical studies on neuronal metabolism. *Funct Neurol* 1989; 4(4): 177-185.
11. Ayarragaray JE. Ergotism: a change of perspective. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(1): 265-8.
12. Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. *Eur J Pharmacol* 1999; 368(2-3): 285-90.
13. Bolli R, Ware JA, Brandon TA et al. Platelet-mediated thrombosis in stenosed canine coronary arteries: inhibition by nicergoline, a platelet-active alpha-adrenergic antagonist. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3(6): 1417-1426.
14. Elangbam CS, Job LE, Zadrozny LM et al. 5-hydroxytryptamine (5HT)-induced valvulopathy: compositional valvular alterations are associated with 5HT2B receptor and 5HT transporter transcript changes in Sprague-Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60(4-5): 253-62.
15. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Resp J* 1996; 9(5): 1013-19.
16. Tomcsányi J, Vecsey T, Tátrai T. Nicergoline-induced Prinzmetal angina. "Heartache" instead of headache. *Orvosi Hetilap* 2004; 145(1): 31-32.
17. Kim MJ, Chang JH, Lee SK et al. Acute interstitial nephritis due to nicergoline (Sermion). *Nephron* 2002; 92(3): 676-9.

Artykuł powstał dzięki wsparciu firmy Adamed.

Adres do korespondencji:

Przemysław Bieńkowski
Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: bienkow@ipin.edu.pl