

Zastosowanie nicergoliny u pacjentów po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu

Nicergoline administration in the treatment of patients with ischemic stroke

Maria Magdalena Franczuk-Gwiazda

Oddział Udarowy, Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza w Pruszkowie



Maria Magdalena Franczuk-Gwiazda
Specjalista neurolog,
ordynator Oddziału Udarowego
Mazowieckiego Specjalistycznego
Centrum Zdrowia im. prof. Jana
Mazurkiewicza w Pruszkowie. Hobby:
marynistyka i Yellow Submarine.

STRESZCZENIE

Udar mózgu jest ogromnym problemem medycznym i społecznym. Stanowi on przyczynę długotrwałej niesprawności i inwalidztwa w dorosłej populacji na całym świecie. W artykule podjęto próbę oceny możliwości zastosowania nicergoliny u pacjentów po udarze mózgu i ewentualnych korzyści wynikających z takiego działania.

Słowa kluczowe: udar mózgu, niepełnosprawność, nicergolina, neuroprotekcja

ABSTRACT

Stroke is a huge social and economic problem. It is one of the major causes of prolonged disability and morbidity in the adult population worldwide. In this article we will try to assess the applicability of nicergoline in patients after ischemic stroke.

Key words: stroke, disability, nicergoline, neuroprotection

NAJWAŻNIEJSZE

Nicergolina to pochodna sporyszu, stosowana współcześnie w leczeniu powikłań poudarowych.

HIGHLIGHTS

Nicergoline is an ergot derivative currently used for the treatment of post-stroke complications.

UDAR MÓZGU JAKO ZŁOŻONY PROCES OGÓLNOUSTROJOWY PROWADZĄCY DO ŚMIERCI KOMÓREK (CELL DEATH)

Udar mózgu, wg najczęściej cytowanej definicji grupy epidemiologów WHO, jest to zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem objawów ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu. Objawy utrzymują się dłużej niż 24 h i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa.

Wyróżniamy 2 typy udarów mózgowych:

- udary krwotoczne stanowiące ok. 10–15% wszystkich udarów
- udary niedokrwienne stanowiące ok. 85–90% przypadków.

Udar mózgu to duży problem społeczny. Jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i długotrwałej niesprawności [1], a także drugą pod względem częstości przyczyną zgonów na całym świecie [2].

Na podstawie danych epidemiologicznych obliczono, że w ciągu życia udaru mózgu dozna 1 na 6 osób [3, 4]. W Polsce notuje się ok. 75 tys. przypadków zachorowań rocznie. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem. U osób w wieku pomiędzy 45. a 55. r.ż. ryzyko udaru wynosi 1 na 1000 przypadków, w grupie wiekowej 65–75 lat wzrasta do 1 na 100 przypadków, a u osób po 85. r.ż. ryzyko dochodzi do 1 na 30 przypadków [5].

Udar jest drugą pod względem częstości przyczyną otępienia i najczęstszą przyczyną padaczki u osób w podeszłym wieku [6, 7].

To choroba ogólnoustrojowa, w której ogromną rolę odgrywa miażdżyca i mechanizmy z nią związane.

Z punktu widzenia patologii udar niedokrwienny jest dynamicznie rozwijającym się procesem neurodegeneracyjnym, który prowadzi do śmierci komórek. Oprócz uszkodzenia naczyniopochodnego choroba ta indukuje komórkowo-molekularną odpowiedź immunologiczną ośrodkowego układu nerwowego i układu naczyniowego ukierunkowaną na rozwój reakcji zapalnej. Aktywne komórki mózgu, a także komórki układu naczyniowego zaangażowane są w syntezę różnych molekuł, m.in.: cytokin, chemokin, cząstek adhezyjnych oraz enzymów prozapalnych. Stale rośnie liczba doniesień potwierdzających duże znaczenie czynników zapalnych w rozwoju udaru mózgu [8–11].

STRATEGIA NARODOWEGO PROGRAMU PROFILAKTYKI I LECZENIA UDARU MÓZGU

W Polsce od 4 lat realizowany jest Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu, którego Przewodniczącą jest prof. dr hab. Anna Członkowska. Program realizuje strategię redukcji ryzyka wystąpienia udaru, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności i śmiertelności w okresie poudarowym.

Aby osiągnąć ten cel, należy:

1. Eliminować czynniki ryzyka wystąpienia udaru u osób dorosłych:
 - palenie tytoniu
 - otyłość
 - brak aktywności fizycznej
 - niewłaściwą dietę i inne.
2. Leczyć znane czynniki ryzyka:
 - nadciśnienie tętnicze
 - cukrzycę
 - zaburzenia gospodarki lipidowej
 - stany zapalne i inne.
3. Intensywnie leczyć udar mózgu.
4. Zmniejszać ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów udarowych poprzez wdrożenie metod profilaktyki wtórnej [12].

Światowa Organizacja Zdrowia stworzyła Międzynarodową Klasyfikację Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia u osób po udarze mózgu (ICF, *International Classification of Functioning, Disability and Health*) [13].

Model ten obejmuje:

- **utratę funkcji lub uszkodzenie struktur ciała** (*impairment*) – utratę lub nieprawidłowość psychologiczną, fizjologiczną lub anatomiczną struktury albo funkcji manifestującą się bezpośrednimi objawami udaru, np. niedowładem połowicznym, niedowidzeniem, zaburzeniem czucia, zaburzeniem połykania, dysfagią, odleżynami, przykurczami
- ograniczenia w zakresie aktywności (*activity limitations*) – ograniczenie lub brak możliwości realizacji czynności w prawidłowym zakresie i w prawidłowy sposób, np. niemożność samodzielnego poruszania się, porozumiewania się z otoczeniem, samoobsługi, zaburzenia równowagi, zawroty głowy
- ograniczenia w zakresie uczestniczenia (*participation restriction*) – utrudnienia w pełnieniu ról społecznych, pracy zawodowej, angażowaniu się w sytuacje życiowe, korzystaniu z publicznych środków transportu [14].

JAKĄ ROLĘ MOŻE ODGRYWAĆ NICERGOLINA U PACJENTÓW PO UDARZE MÓZGU?

Nicergolina jest organicznym związkiem chemicznym, półsyntetyczną pochodną ergoliny.

In vivo udokumentowano jej następujące działania:

- blokowanie receptorów: α_1 -adrenergicznego (główne działanie), α_2 -adrenergicznego i β -adrenergicznego
- wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1a} [15]
- zwiększenie obrotu katecholamin w niektórych obszarach mózgu
- wpływ na układ cholinergiczny poprzez normalizację spadku aktywności acetylocholinotransferazy i receptorów muskarynowych [16]
- zwiększenie obrotu fosfatydyloinozytolu i stężenia trifosforanu inozytolu [17]
- zwiększenie ekspresji mRNA kodującego syntezę NO w przodomózgowiu [18]
- aktywację mechanizmów związanych z działaniem ochronnym czynnika wzrostu nerwów (NGF) i pobudzanie syntezy NGF [19].

Opisane powyżej działanie receptorowe nicergoliny pozwala na wykorzystanie tych właściwości w leczeniu klinicznym.

Ogromnym problemem pacjentów dotkniętych udarem mózgu są zaburzenia połykania, nierzadko powodujące zachyłkowe zapalenie płuc, a w konsekwencji pogorszenie stanu zdrowia i zgon.

Objawy dysfagii są związane z osłabieniem i zaburzeniami koordynacji mięśni krtani, zniesieniem odruchu kaszlu. Wynikają one m.in. z obniżenia stężenia substancji P – neuromodulatora rozpowszechnionego w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym [20].

Nicergolina podnosi stężenie substancji P, zmniejszając tym samym ryzyko zachyłkowego zapalenia płuc [20–22].

Zawroty głowy i zaburzenia równowagi, niezależnie od etiologii, mogą być przyczyną nagłych upadków i spowodować pogorszenie stanu zdrowia pacjenta. Również lęk przed upadkiem i jego konsekwencjami utrudnia proces rehabilitacji.

Z badania przeprowadzonego przez Bengta Winblada i wsp. w Karolinska Institute w 2008 r. wynika, że nicergolina w dawce 2 × 30 mg dziennie zmniejsza ryzyko zawrotów głowy i zaburzeń równowagi. Poprawę obserwowano po 2 miesiącach stosowania leku.

Badanie to potwierdziło również skuteczność nicergoliny w leczeniu zaburzeń: funkcji poznawczych, nastroju, aktywności życia codziennego – wykazano znaczną poprawę jakości życia pacjentów po udarze [24].

Pacjenci po przebytych udarach mózgu stanowią złożony problem kliniczny, wymagający interdyscyplinarnego działania terapeutycznego [25]. Jego celem jest uzyskanie jak najlepszych efektów w zakresie:

- funkcji ruchowych
- funkcji poznawczych
- aktywności w życiu codziennym
- motywacji
- regulacji stanu snu i czuwania
- normalizacji nastroju.

Wziąwszy pod uwagę, że depresja po udarze jest najczęstszym i najbardziej niebezpiecznym powikłaniem neuropsychiatrycznym, warto przytoczyć fakt, że nicergolina w dawce 15 mg/24 h – stosowana przez 4 tygodnie, począwszy od miesiąca po udarze – okazała się skutecznym lekiem poprawiającym nastrój, zwłaszcza w zakresie poznawczego opracowania własnej sytuacji [26].

PODSUMOWANIE

Na podstawie analizy wyżej wymienionych raportów i badań klinicznych ekspertów należy wnioskować, że podawanie nicergoliny w dawce 60 mg na dobę pacjentom po przebytych udarach mózgu może przynieść korzyści w zakresie omawianych funkcji oraz poprawić ich jakość życia.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. *The World Health Report 2000*.
2. World Health Organization. *The atlas of heart diseases and stroke*. WHO, Genewa 2004.
3. World Health Organization. *Global Burden of Diseases 2004 update*. WHO, Genewa 2008.
4. Główny Urząd Statystyczny: *Stan Zdrowia Ludności Polski w roku 2004*. Warszawa 2006.
5. *Sprawozdanie z Europejskiego Spotkania w Sprawie Ustalenia Wspólnego Stanowiska Dotyczącego Postępowania w Udarze Mózgu*.
6. Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D et al. *Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry*. *Stroke* 2006; 37: 1837-1843.

7. Członkowska A. Co nowego w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu? *Nowa Klinika* 1997; 4: 605-610.
8. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF et al. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
10. Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. *Stroke*. *Lancet* 2003; 362: 1211-1224.
11. Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H, Słowik A (red). *Udar mózgu*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; Kraków 2007; 85-95.
12. Yamamoto H, Bogousslavsky J: Mechanisms of second and further strokes. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 771-776.
13. Dharmoon MS, Moon YP, Paik MC et al. Long-term Functional Recovery After First Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2009; 40: 2805-2811.
14. World Health Organization. ICF – International Classification of Functioning, Disability and Health. WHO, Genewa 2001.
15. Moretti A, Carfagna N, Caccia C: Neurochemical effects of ergoline derivatives. W: Heidrich H (red). Proof of therapeutical effectiveness of nootropic and vasoactive drug. Springer-Verlag; Berlin 1986: 103-110.
16. Ogawa N, Asanuma M, Hirata H et al. Cholinergic deficits in aged rat brain are corrected with nicergoline. *Arch Geront Geriatr* 1993; 16: 103-110.
17. Carfagna N, Cavanus S, Damiani D et al. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. *Neurosci Lett* 1996; 209: 189-192.
18. Iadecola C. Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link. *Trends Neurosci* 1993; 16: 206-214.
19. Nishio T, Sunohara N, Furukawa S et al. Repeated injection of nicergoline increase the nerve growth factor level in the aged rat brain. *Jpn J Pharmacol* 1998; 76: 321-323.
20. Nishiyama Y, Abe A, Ueda M et al. Nicergoline increases serum substance P levels in patients with an ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 194-198.
21. Herpfer I, Lieb K. Substance P and substance P receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 56-63.
22. Mantyh PW. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry* 2001; 63 (supl 11): 6-10.
23. Colledge NR, Barr-Hamilton Rm, Lewis SJ et al. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ* 1996; 313: 788-792.
24. Winblad B, Fiorawanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 533-552.
25. Heuschmann PW, Wiedmann S, Wellwood I et al. Three month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology* 2011; 76: 159-165.
26. Nishiyama Y, Komaba Y, Mizumura S et al. Antidepressive Effect of Nicergoline on Patients with Mild Post-stroke Depression. *Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2005; 17: 11-16.

Adres do korespondencji:

Maria Magdalena Franczuk-Gwiazda
Oddział Udarowy,
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia
im. prof. Jana Mazurkiewicza
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
e-mail: m-franczuk@hotmail.com