

Терапевтическое использование ницерголина

(Сокращенное изложение)

Bengt Winblad¹, Mario Fioravanti², Tomas Doleza³, Inara Logina⁴,
Ivan Gospodinov Mivanov⁵, Dinu Cristian Popescu⁶, Alina Solomon⁷

- 1 Каролинский институт – Центр исследования болезни Альцгеймера, Стокгольм, Швеция;
- 2 Факультет психиатрии и психологии, Римский университет La Sapienza, Рим, Италия;
- 3 Кафедра фармакологии, третий медицинский факультет, Университет Чарльза, Прага, Чешская Республика;
- 4 Кафедра неврологии, Рижский университет им. Страдина, Рига, Латвия;
- 5 Университетская больница Св. Наума, София, Болгария;
- 6 Клинический восстановительный госпиталь, Яссы, Румыния;
- 7 Институт клинической медицины, отделение неврологии, Университет Куопио, Куопио, Финляндия.

Содержание

Краткий обзор	1
1. Методология поиска литературы	2
2. Фармакокинетика ницерголина	3
3. Механизм действия ницерголина	3
4. Эффективность ницерголина	4
4.1. Деменция	4
4.1.1. Способ действия ницерголина при деменции	4
4.1.2. Эффективность ницерголина при деменции	5
4.2. Болезнь Паркинсона	8
4.3. Лейкоареоз	8
4.4. Заболевания сосудов на центральном и периферическом уровнях	8
4.4.1. Реабилитация после ишемического инсульта	8
4.4.2. Сосудистая депрессия и возрастная депрессия	9
4.4.3. Периферическая артериопатия	9
4.5. Нарушения равновесия центрального генеза	9
4.6. Прочие области применения	10
4.6.1. Глаукома	10
5. Безопасность и переносимость ницерголина	11
5.1. Побочные эффекты	11
5.2. Взаимодействия, меры предосторожности и противопоказания	12
6. Заключение	12

Краткий обзор

Ницерголин, производное вещества алкалоида спорыньи, стал применяться в клинической практике около 35 лет назад, в 1970-х гг. Ницерголин обладает широким спектром действия: (i) – в качестве антагониста альфа-адренорецептора он индуцирует расширение кровеносных сосудов и ускоряет артериальный кровоток; (ii) – улучшает функции холинергических и катехоламиновых нейротрансмиттеров; (iii) – ингибирует агрегацию тромбоцитов; (iv) – повышает метаболическую активность, что, в свою очередь, увеличивает утилизацию кислорода и глюкозы; (v) влияет на трофику нервной ткани, имеет антиоксидантные свойства. Благодаря своему воздействию на несколько основных патофизиологических механизмов, ницерголин обладает терапевтическим потенциалом при ряде нарушений. В данной статье приводится обзор опубликованных клинических данных, связанных с эффективностью и безопасностью ницерголина (30 мг два раза в день) при лечении деменции (в том числе болезни Альцгеймера и сосудистой деменции), а также сосудистых и вестибулярных нарушений.

Был установлен терапевтический эффект ницерголина при лечении деменции различной этиологии, причем почти у 89% пациентов наблюдались улучшения познавательной деятельности и поведения. Даже после краткосрочного лечения в течение 2 месяцев наблюдаются очевидные улучшения по сравнению с плацебо, а у большинства пациентов улучшения сохраняются, или наблюдается стабильное состояние через 12 месяцев. Одновременные нейрофизиологические изменения головного мозга свидетельствуют (после лечения продолжительностью всего 4-8 недель) об улучшении активного внимания и обработки информации. При применении ницерголина у пациентов с нарушениями равновесия наблюдается улучшение в среднем на 44-78% выраженности симптоматики и качества жизни. Несмотря на то, что клинический опыт лечения ницерголином сосудистых заболеваний ограничен сравнительно краткосрочными исследованиями небольшого масштаба, данный препарат успешно используется в реабилитационной терапии пациентов с хроническими ишемическими нарушениями.

Открытые исследования без контроля плацебо предполагают, что ницерголин также может успешно применяться при глаукоме, депрессии и периферической артериопатии.

Побочные эффекты ницерголина, если они присутствуют, относятся к центральной нервной системе, к системе обмена веществ и всему организму. Большинство из них считаются типичными симптомами при применении производных спорыньи. Принимая во внимание тот факт, что эти эффекты чаще всего незначительны и носят транзиторный характер, случаи прекращения лечения препаратом встречаются сравнительно редко.

Эффективность ницерголина в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости при тех дозах, которые обычно назначаются (60 мг/день), делают этот препарат весьма полезным для лечения пациентов с легкой или средней тяжести деменцией, сосудистыми заболеваниями и вестибулярными нарушениями.

Разработка ницерголина, 8 β -(5-бромоникотиноилгидрокси)метил — 1,6-дитетил-10 α -метоксирголина, полусинтетического производного алкалоида спорыньи, состоящего из 5-бромоникотиновой кислоты, эстерифицированной эрголином, датируется концом 1960-х годов. Впервые этот препарат был одобрен в Италии, в 1972 году, а затем — в различных европейских странах, в Латинской Америке и Японии. На данный момент он зарегистрирован более чем в 50 странах мира (таблица I) и продается под торговым названием Сермион® (Pfizer)¹.

Первоначально ницерголин разрабатывался как препарат, воздействующий на сосуды, и, таким образом, прописывался в основном для лечения цереброваскулярных заболеваний. Однако исследования показали, что ницерголин демонстрирует широкий спектр воздействий на разнообразные клеточные и молекулярные механизмы на сосудистом, тромбоцитарном и нейронном уровнях (метаболизм, синаптическая пластичность и нейропротекторное воздействие). Это позволило использовать препарат для лечения различных заболеваний (таблица II): деменции (болезни Альцгеймера или васкулярной деменции), цереброваскулярных заболеваний (церебрального артериосклероза, инсульта, тромбоза и эмболии, транзиторной церебральной ишемии, мигрени), периферических сосудистых заболеваний

(органической и функциональной артериопатии конечностей, синдрома Рейно, артериальной гипертензии, хориоретинальных расстройств), вестибулярных нарушений центрального генеза и, в более редких случаях, глаукомы, болезни Паркинсона, лейкоареоза, зуда и симптомов нижних мочевыводящих путей, свидетельствующих о возможной доброкачественной гиперплазии простаты.

Несмотря на то, что ницерголин широко использовался на протяжении последних 35 лет, до сих пор не существует исследования, которое бы суммировало всю информацию о механизме его действия, фармакокинетику, а также клинической эффективности и безопасности, для ряда заболеваний, описанных выше [1].

1. Методология поиска литературы

Поиск литературы проводился в январе 2008 года в базах данных «MEDLINE» и «Embase», с использованием ключевых слов «ницерголин» и «Сермион», и только в пределах англоязычных публикаций. Всего было найдено 293 публикации, в числе которых находились 31 рандомизированное клиническое испытание (РКИ), а также 129 исследований, проведенных на животных.

Таблица I. Перечень стран, в которых ницерголин является разрешенным препаратом

Европа	Азия	Латинская Америка	Африка
Австрия	Армения	Аргентина	Египет
Беларусь	Азербайджан	Боливия	Маврикий
Болгария	Бахрейн	Бразилия	
Чешская Республика	Камбоджа	Чили	
Франция	Китай	Коста-Рика	
Греция	Грузия	Доминиканская Республика	
Венгрия	Гонконг	Эквадор	
Италия	Япония	Сан-Сальвадор	
Латвия	Иордания	Мексика	
Литва	Казахстан	Никарагуа	
Молдова	Кувейт	Панама	
Польша	Ливан	Венесуэла	
Португалия	Макао		
Румыния	Мьянма		
Россия	Оман		
Сербия	Филиппины		
Испания	Катар		
Турция	Саудовская Аравия		
Украина	Тайвань		
	Объединенные Арабские Эмираты		
	Узбекистан		

¹ Использование торговых названий проводится в целях идентификации препарата, а не в рекламных целях.

Все публикации, содержащие клинические данные, данные испытаний на животных или фармакологические данные, касающиеся ницерголина/Сермиона®, сохранялись для последующего рассмотрения касательно возможного включения.

Информация, полученная в результате перевода японских исследований на английский язык, а также информация производителя по препарату также были включены в данное исследование.

2. Фармакокинетика ницерголина

Ницерголин обладает линейной фармакокинетикой после перорального приема здоровыми людьми [2]. Небольшое исследование, проведенное с участием здоровых добровольцев, продемонстрировало, что 4-5 мг ницерголина, меченного радиоактивными изотопами, быстро и практически полностью всасываются после перорального приема [3]. Объем распределения ницерголина сравнительно высок (>105 Л), в то время как его биодоступность низкая (<5% [2]. Это может быть следствием обширного пресистемного метаболизма препарата. После перорального приема 30 мг дозы меченного препарата, максимальная концентрация в плазме (t_{max}) достигается через 3 часа, а период полураспада ($t_{1/2}$) составляет 15 часов [4].

Ницерголин значительно (>90%) связывается с протеинами плазмы человека, проявляя большую степень сродства с α -1-кислотными гликопротеинами, чем с альбумином сыворотки, согласно проведенным измерениям с использованием техники равновесного диализа [5]. Наиболее значимый метаболический путь ницерголина включает гидролиз сложных эфирных связей до получения 1-метил-10 α -метокси-9,10-дигидролисергола (ММДЛ) [6]. Затем он N-деметируется цитохромом P450 (CYP) 2D6 изозимом до 10- α -метокси-9,10-дигидролисергола (МДЛ) [6]. В связи с таким высоким печеночным клиренсом основными метаболитами, которые обнаруживаются в плазме,

являются МДЛ и, в меньшей степени, ММДЛ. Ницерголин лишь минимально выводится с мочой в неизменном виде, МДЛ составляет 74% дозы, выводимой с мочой [2, 4].

Приблизительно 10% из 30 мг меченной дозы обнаруживалось в кале здоровых добровольцев, в то время как более 80% обнаруживалось в моче [4].

Исследования доз позволили определить, что наиболее подходящей дозой является 60 мг/день, принимаемые как 30 мг дважды в день [2]. Эта схема дозирования обычно используется в клинических исследованиях ницерголина, кроме исследований, проводимых в странах Азии (в которых традиционно используются более низкие дозы).

3. Механизм действия ницерголина

Было проведено большое количество исследований *in vitro* на животных с целью изучения механизма действия ницерголина. Ницерголин характеризуется высокой степенью сродства с альфа-1-адренорецепторами и рецепторами серотонина 5-НТ1А, средней степенью сродства с альфа-2-адренорецепторами и рецепторами 5-НТ2А, а также низкой или незначительной степенью сродства с допамином D2 и D1, как и с мускариновыми рецепторами M1 и M2 [2]. Ницерголин продемонстрировал способность усиливать обмен катехоламинов (норадреналина и допамина) в некоторых областях головного мозга крыс, а также оказывать антисеротониновое воздействие [7-9].

Изначально препарат разрабатывался, исходя из его действия в качестве антагониста альфа-1адренорецепторов, что включает в себя расширение кровеносных сосудов, уменьшение сопротивления сосудов и усиление притока крови [10,11].

Исследования показали, что ницерголин сокращает цереброваскулярное сопротивление сонной артерии и вертебробазиллярной системы у кошек, наряду с системным понижением давления [9], а также изменяет церебральную циркуляцию

Таблица II. Заболевания, для лечения которых ницерголин зарегистрирован в Европе

Страна	Ницерголин зарегистрирован для лечения:			
	деменции	цереброваскулярных заболеваний	периферических васкулярных заболеваний	нарушений равновесия
Австрия	x			
Беларусь		x	x	
Болгария	x	x	x ^a	
Чешская Республика	x		x	x
Франция	x		x	
Греция	x	x	x	x
Венгрия	x	x		
Италия	x			
Латвия	x	x	x ^a	
Литва	x		x	
Молдова	x	x	x	x
Польша	x	x	x	x
Португалия	x			
Румыния	x	x	x	x
Россия	x	x	x	
Сербия	x	x	x	
Испания		x ^b	x ^b	x ^b
Турция	x	x		x
Украина	x	x ^a	x ^a	

a Для использования разрешен только раствор ницерголина (4 мг).

b Данные заболевания, для которых предложено лечение ницерголином, в настоящее время рассматриваются Министерством здоровья Испании.

крови и усвоение глюкозы у крыс [12]. Ницерголин также продемонстрировал способность ингибировать агрегацию тромбоцитов у людей [13].

Исследования, проведенные на животных, подтвердили тот факт, что пероральный прием ницерголина в течение длительного времени существенно воздействует на сохранение сокращенного уровня ацетилхолина в гиппокампе, полосатом теле и коре головного мозга пожилых крыс, однако не оказывает такого влияния на молодых особей крыс [14, 15]. Такая стимуляция холинергической нейротрансмиссии, скорее всего, достигается путем увеличения скорости высвобождения ацетилхолина из холинергических терминалов [15], а также селективной стимуляцией ферментов холинацетилтрансферазы [16]. Эти воздействия связывались с поведенческими изменениями, поскольку специальное тестирование памяти показало значительные и постепенные улучшения, вызванные ницерголином [14].

Кроме воздействий, производимых на уровне нейротрансмиссии, ницерголин продемонстрировал способность воздействовать на уровне преобразования нейронных сигналов, поскольку он стимулирует фосфоинозитидный путь и транслокацию протеинкиназы C (PKC) α и β , в определенных областях головного мозга крыс [17, 18]. Это может иметь большое значение, принимая во внимание вовлечение протеинкиназы C в синаптическую пластичность и стимуляцию неамилоидогенной белковой продукции с помощью воздействия α -секретазы белка-предшественника амилоида (APP) [19-21]. Однако, принимая во внимание роль транслокации изоформ протеинкиназы C в образовании опухолей, возможно, будет целесообразным проведение дальнейших исследований данного действия ницерголина.

Кроме того, ницерголину приписывается нейротрофическое воздействие, поскольку препарат продемонстрировал способность усиливать фактор роста нервных клеток (NGF) в фронтальной области мозга зрелых особей крыс [22, 23]. Эти свойства, как и нейропротекторные и антиоксидантные качества [24-27] препарата, могут предотвращать утрату холинергических нейронов.

Ницерголин также имеет свойство воздействовать в направлении улучшения церебрального метаболизма, поскольку он стимулирует захват и последующую утилизацию глюкозы и кислорода, что было подтверждено спектроскопией экстрактов мозга крысы [28]. Ноотропное и антиамнестическое воздействие ницерголина [29] было подтверждено исследованиями на животных моделях с использованием препаратов, индуцирующих ишемию и амнезию [12, 30].

Являются ли все эти воздействия на различные клеточные системы взаимосвязанными между собой, или же они представляют собой несколько разнообразных качеств ницерголина, пока неизвестно. Все это может зависеть от терапевтического использования препарата при различных заболеваниях.

4. Эффективность ницерголина

4.1. Деменция

Установлено, что деменции подвержены около 6,1% всего мирового населения в возрасте 65 лет и старше [31]. Принимая во внимание феномен старения населения, прогнозы ученых

предсказывают существенное увеличение заболеваемости деменцией по всему миру – от 25 миллионов в 2000 году до 63 миллионов в 2030 [31]. Синдром деменции характеризуется как ухудшением когнитивной способности, так и поведенческими и психологическими симптомами, которые сопровождаются прогрессирующим ухудшением способностей выполнения действий в повседневной жизни. Болезнь Альцгеймера и васкулярная деменция являются наиболее распространенными формами деменции, представляющими 70% и 10%, соответственно, всех случаев заболеваний деменцией [32], и часто сосуществуют. Препараты, которые доступны в данный момент для лечения, все еще являются симптоматическими, и лечение как болезни Альцгеймера, так и васкулярной деменции требует многопланового подхода.

Болезнь Альцгеймера и васкулярная деменция традиционно считались абсолютно разными заболеваниями, однако данная нейродегенеративно-васкулярная дихотомия на данном этапе серьезно критикуется. Болезнь Альцгеймера определяется как нейродегенеративное расстройство, которое характеризуется в основном смещением амилоидов в старческие бляшки и гиперфосфорилированием тау-протеинов с формированием нейрофибриллярных клубков. Дефицит ацетилхолина, вызванный утратой холинергических нейронов, играет весьма важную роль, однако другие системы нейронной трансмиссии, такие как норадренергическая и серотонинергическая, также поражаются [33]. Васкулярная деменция представляет собой гетерогенное состояние, которое выходит за пределы обычной мультиинфарктной деменции [34]; она является целым рядом расстройств, связанных с множеством сосудистых заболеваний [35]. Как деменция типа болезни Альцгеймера, так и цереброваскулярные изменения настолько характерны для людей пожилого возраста, что они во многих случаях неизбежно происходят вместе, причем их соединение является более сложным явлением, чем простая случайность, поскольку в данном случае наблюдается существенное наложение болезни Альцгеймера и васкулярной деменции в отношении таких параметров, как факторы риска, клинические признаки и патология. Считается, что васкулярные факторы риска также увеличивают риск возникновения болезни Альцгеймера [34]. Бета-амилоид является одним из факторов, вовлеченных в отрицательное влияние на церебральный кровоток, в то время как ишемия может, в свою очередь, активировать расщепление белка-предшественника амилоида и бета-амилоида. Васкулярная дисфункция может влиять на процесс переноса бета-амилоида через гематоэнцефалический барьер, сокращая показатели выведения бета-амилоида из мозга [36].

Холинергические механизмы также играют важную роль в модуляции регионарного мозгового кровотока, а холинергический дефицит наблюдается как при болезни Альцгеймера, так и при васкулярной деменции [37].

4.1.1. Способ действия ницерголина при деменции

Несмотря на то, что точный механизм действия ницерголина при лечении деменции пока неизвестен, многие качества данного препарата могут действовать одновременно в направлении улучшения симптомов. Одним из них является усиление церебрального кровотока – возможно, благодаря ак-

тивизации расширения кровеносных сосудов, и последующее сокращение сопротивления сосудов. Рандомизированное клиническое исследование с участием 60 пациентов с церебральным инфарктом, получавших лечение ницерголином (10 мг три раза в день) на протяжении 3 месяцев, продемонстрировало улучшение когнитивных способностей и увеличение скорости кровотока в средней и передней артериях головного мозга [38]. Увеличение скорости мозгового кровотока также наблюдалось после внутривенного введения 2 мг ницерголина некоторым (7 из 13) пациентам, страдающим цереброваскулярной болезнью, без одновременных изменений кровяного давления или парциального давления углекислого газа в артериальной крови [39]. Исследование небольшого масштаба более конкретно продемонстрировало увеличение скорости мозгового кровотока в правой затылочной доле у пациентов с васкулярной деменцией, которые получали лечение ницерголином (5 мг три раза в день) [40].

Однако на скорость мозгового кровотока у 12 пациентов с васкулярной деменцией от небольшой до средней степени тяжести существенно не повлияло лечение ницерголином дозами 30 мг/день, на протяжении 2 месяцев, что позволяет сделать предположение о том, что в улучшении симптомов принимают участие также и другие механизмы [41]. Позитивный эффект на несколько систем нейротрансмиссии (ацетилхолиновую, норадреналиновую, допаминовую), передачу сигналов, транслокацию фосфоинозитид-протеникиназы C и фактор роста нервных клеток (как описано в разделе 3) может также участвовать в сопротивлении перемещению амилоидов и/или противостоять утрате холинергических нейронов.

4.1.2. Эффективность ницерголина при деменции

Характеристика клинических исследований и измерения результатов

Большинство клинических исследований лечения ницерголином деменции включали подготовительный период (как минимум две недели), с лечением плацебо или без, для вымывания из организма пациентов нежелательных препаратов и установки подобных начальных показателей у всех групп пациентов. Для избежания случаев псевдодеменции пациенты в состоянии депрессии чаще всего исключались из исследования, а психотропные препараты были запрещены, поскольку они предполагали возможность интерференции с когнитивными симптомами.

Для оценки эффективности ницерголина в лечении деменции могут использоваться несколько способов измерения результатов. Тем не менее следует отметить тот факт, что большинство опубликованных исследований лечения деменции проводились на протяжении довольно длительного отрезка времени, в течение которого как критерии диагностики, так и способы измерения результатов прошли некоторую эволюцию. Это может усложнять как интерпретацию, так и сопоставление исследований. Когда ницерголин разрабатывался в 1970-х годах, для оценки когнитивных способностей и поведения широко использовалась гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) [42]. Шкала SCAG оценивала 18 симптомов, распределенных на пять групп (нарушения когнитивных способностей, аффек-

тивные расстройства, апатия, межличностные отношения, соматические жалобы), по 7-балльной шкале, от присутствующего (1) до тяжелого (7). 19-й показатель отображает общую оценку терапевтом состояния пациента. Важным параметром при интерпретации баллов по шкале SCAG является значительное влияние минимальных изменений в отдельных секторах (межличностные отношения, соматические жалобы) на общую сумму баллов. Другим весьма распространенным способом измерения когнитивных функций является мини-анкета оценки состояния (Mini-Mental State Examination questionnaire) [43]. Специально для пациентов с болезнью Альцгеймера степень тяжести когнитивных и поведенческих симптомов может измеряться и помощью Шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS) [44]. Другие способы оценки эффективности включают общее улучшение состояния пациента с помощью Шкалы общего клинического впечатления (CGI).

Краткосрочная эффективность

Метаанализ 11 двойных слепых, контролируемых по плацебо рандомизированных клинических исследований, проведенный Cochrane Collaboration в 2001 году, оценил изменение 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 [45]. Ницерголин оказывал позитивное влияние на когнитивные способности и поведение, что подтверждалось улучшениями по CGI, причем результаты были подобными во всех исследованиях. Терапевтический эффект от приема ницерголина проявлялся после 2 месяцев лечения, однако существенная разница в пользу активного лечения с целью сокращения уменьшения поведенческих симптомов, согласно общей шкале SCAG, наблюдалась только после 6 или 12 месяцев. При использовании критериев оценки MMSE ницерголин проявил свое превосходство над контрольным препаратом относительно улучшения когнитивных способностей через 6 и 12 месяцев (на основе одного исследования по каждому временному интервалу). Шкала оценки ADAS (ADAS-cognitive subscale), оценивающая исключительно пациентов с болезнью Альцгеймера, однако, не продемонстрировала существенных улучшений, вызванных ницерголином, в результате лечения на протяжении 6 и 12 месяцев, несмотря на то, что наблюдалась тенденция к общему результату в пользу лечения (взвешенное среднее отличие $-1,25$; 95% доверительный интервал $-3,62, 1,11$; $p = 0,3$).

Средние изменения по шкале SCAG-cog (SCAG-когнитивная вспомогательная шкала), по сравнению с показателями на момент начала исследований лечения ницерголином по четырем из этих 11 контролируемых по плацебо исследований, были опубликованы между 1989 и 1997 годами, и показаны в таблице IV [46-50]. Эти данные подтверждают улучшение когнитивных способностей при использовании ницерголина 60 мг/день, по сравнению с плацебо, у пациентов с деменцией различной этиологии, в том числе с болезнью Альцгеймера. Во время итальянского многоцентрового рандомизированного клинического исследования с участием 315 пациентов с деменцией улучшения по всем показателям SCAG в конце периода лечения были более значительными, чем у пациентов, получавших плацебо (рис. 1) [46]. Другое двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное клиническое ис-

следование, которое проводилось на протяжении 6 месяцев в Италии, показало, что средний показатель по всем критериям SCAG сократился на 29% после лечения ницерголином (20 мг три раза в день) [51].

Ницерголин оказался эффективным для большинства пациентов, что подтвердили анализы, основанные на значениях критерия 2 для CGI [48, 50].

В зависимости от времени лечения в исследовании и типа деменции улучшения в группах, принимавших ницерголин, составили 66,7–89,1%, по сравнению с 26,9–50,0% в группах, принимавших плацебо. Однако сравнения анализов пациентов (например, с пациентами, у которых значение критерия 2 по шкале CGI составляло ≤ 3) могут не отображать объективных изменений, поскольку оценка может быть наполовину субъективной, а точный объем улучшения состояния неизвестен.

Два двойных слепых, рандомизированных клинических исследования целенаправленно оценивали использование ницерголина у пациентов пожилого возраста с возможной болезнью Альцгеймера. Одно исследование, проведенное в США, с участием 150 пациентов [52], а также крупное европейское многоцентровое рандомизированное клиническое исследование с участием 346 пациентов с болезнью Альцгеймера от небольшой до средней степени тяжести [53] использовали шкалу ADAS для оценки влияния 6-месячного лечения ницерголином (30 мг два раза в день) когнитивных и некогнитивных функций. В обоих исследованиях изменения первичной эффективности оценивались по шкале ADAS-cog и шкале CGI изменений (CGIC), а исчисления по образцам производились на базе ADAS-cog [53]. После 6-месячного лечения в рамках европейского исследования когнитивные функции пациентов в группе лечения ницерголином претерпели улучшение по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [53]. В исследовании, проводившемся в США, постепенное понижение (то есть улучшение) среднего значения по шкале ADAS-cog наблюдалось на протяжении всего времени исследования в группе лечения ницерголином ($-0,3$ после 3 месяцев, и $-1,1$ после 6 месяцев), в то время как аналогичное значение в группе плацебо стабильно возрастало; однако на шестом месяце исследования в последней группе имело место резкое улучшение, которое сделало различия между двумя группами несущественными [52]. Средние значения по шкале ADAS-non-cog (ADAS – некогнитивной шкале) продемонстрировали заметное ухудшение для обеих групп лечения в европейском исследовании [53].

Однако ухудшение некогнитивных симптомов, по сравнению с моментом начала исследования, было значительным лишь для группы, получавшей плацебо ($p = 0,005$). В исследовании, проводившемся в США, значительный эффект лечения ницерголином на показатели участников исследования, отражающиеся в шкале CGIC, наблюдался после 6 месяцев ($p < 0,035$), в то время как по шкале CGIC источников информации наблюдалась стабильная позитивная тенденция в пользу ницерголина ($p = 0,07$) [52]. В отличие от данного исследования, в европейском исследовании не наблюдалось существенных различий между двумя группами по показателям согласно шкале CGIC (которые ухудшились в обеих группах), хотя менее серьезное ухудшение происходило в группе пациентов, принимавших ницерголин (11% по сравнению с 20% в группе пациентов, принимавших плацебо) [53]. Подобным образом в исследовании, прово-

дившемся в США, состояние большего количества пациентов рассматривалось как улучшившееся и меньшего количества пациентов – как претерпевшее ухудшение в группе, принимавшей ницерголин, чем в группе, принимавшей плацебо [52]. Остальные вторичные показатели результатов в европейском исследовании, такие как «оперирование предметами в повседневной жизни» и «шкала физического самообслуживания», продемонстрировали незначительные ухудшения, без существенных отличий между пациентами, принимавшими ницерголин, и пациентами, принимавшими плацебо [53].

Открытое исследование с участием 10 488 пациентов с сосудистой болезнью и ухудшениями памяти подтвердило положительный эффект ницерголина (30 мг три раза в день) на когнитивные способности (память, внимание, межличностные отношения) [54]. В данном исследовании существенное воздействие на функционирование памяти было отмечено уже после 1 месяца лечения.

Долгосрочная эффективность

Длительные эффекты от приема ницерголина были оценены с помощью двойного слепого, многоцентрового исследования с участием 108 пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести (болезнь Альцгеймера, мультиинфарктная деменция или смешанная деменция) [47].

Лечение ницерголином принесло прогрессивные и значительно более высокие результаты по сравнению с плацебо. Через 12 месяцев среднее значение по шкале SCAG изменилось на -8% и $+9\%$ для групп, принимавших ницерголин и плацебо, соответственно; кроме того, существенные отличия были обнаружены между группами лечения по всем параметрам шкалы SCAG (кроме показателя «аффективные расстройства»). Не было обнаружено ухудшения среднего показателя по шкале MMSE у пациентов, получавших лечение ницерголином ($+0,1\%$), по сравнению с группой плацебо ($-12,9\%$; $p < 0,01$). Подобно ре-

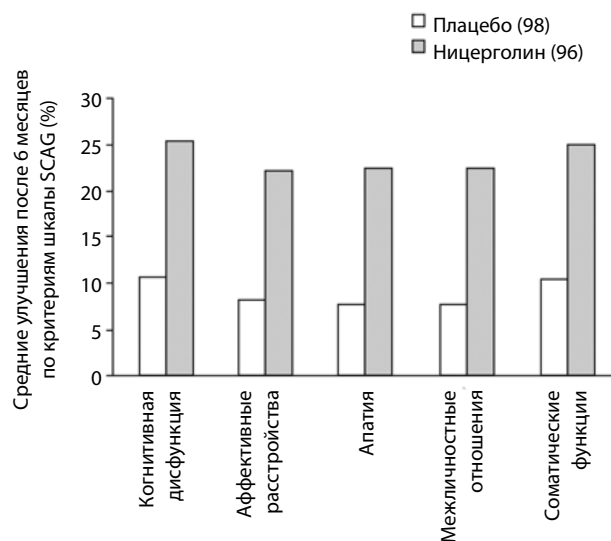


Рис. 1. Эффект от 6-месячного лечения ницерголином 20 мг три раза в день, по сравнению с плацебо, по шкале Sandoz Clinical Assessment- Geriatric (SCAG) у пациентов с деменцией от небольшой до средней степени тяжести [46]. Для всех вспомогательных критериев $p < 0,001$ ницерголина по сравнению с плацебо.

зультатам анализов участников, проводимых для более краткосрочных исследований [48, 50], наблюдались существенные различия между результатами анализов участников после 12 месяцев.

Исследователи оценили состояние 53% пациентов, принимавших ницерголин, как (значительно) улучшившееся, и 12% — как ухудшившееся, в то время как состояние 32% пациентов, принимавших плацебо, ухудшилось, и только у 10% пациентов, принимавших плацебо, состояние (значительно) улучшилось (рис. 2). Последующий шестимесячный этап многоцентрового европейского исследования пациентов с болезнью Альцгеймера [53], во время которого большинство пациентов продолжали принимать двойное слепое лечение, продемонстрировал тот факт, что после 12 месяцев среднее значение согласно шкале SCAG ухудшилось в большей степени либо с более высокой скоростью в группе пациентов, принимавших плацебо (+4,0), по сравнению с пациентами, принимавшими ницерголин (+2,0) [55, 56].

Немногие исследования проводили оценку эффективности лечения ницерголином деменции на протяжении более 12 месяцев. Среди пациентов, которые завершили 24 месяца лечения ницерголином в рамках открытого исследования, у семи из девяти пациентов с расстройствами когнитивных способностей с ранним началом и у одного из пяти пациентов с предстарческой болезнью Альцгеймера проявлялись улучшения электрофизиологической активности, а также улучшения клинических поведенческих моделей [57].

Воздействие на нейрофизиологические параметры

Поскольку исследования коэффициентов соотношения доказали наличие взаимосвязи между клиническими и нейрофизиологическими параметрами при деменции [40, 58], клинический эффект ницерголина также оценивался с помощью компьютеризированной количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и картирования потенциалов вызванной реакции (ПВР или когнитивных вызванных потенциалов).

Деменция характеризуется изменениями ЭЭГ, которые отображают колебания бдительности/умственной настороженности: увеличение медленной деятельности (энергия δ и θ), уменьшение быстрой деятельности (энергия α и β), а также замедление центроидной и α -доминантной частот [58]. Последний положительный компонент P300 потенциалов вызванной реакции тесно связан с когнитивным процессом. При деменции латентные периоды P300 значительно длиннее, а амплитуды P300 — существенно меньше по сравнению с контрольными образцами того же возраста, то есть стимулированный период оценки удлиняется, а ресурсы обработки информации — сокращаются [58].

При использовании ЭЭГ-анализа в двойном слепом, контролируемом по плацебо, рандомизированном клиническом исследовании с участием 112 пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести (56 с болезнью Альцгеймера, 56 с мультиинфарктной деменцией) были обнаружены уменьшение медленной деятельности (энергия δ и θ), увеличение быстрой деятельности (α -2 и β), а также ускорение центральной части общего спектра энергии у пациентов, получавших ницерголин на протяжении 8 недель, в то время как у пациентов, получав-

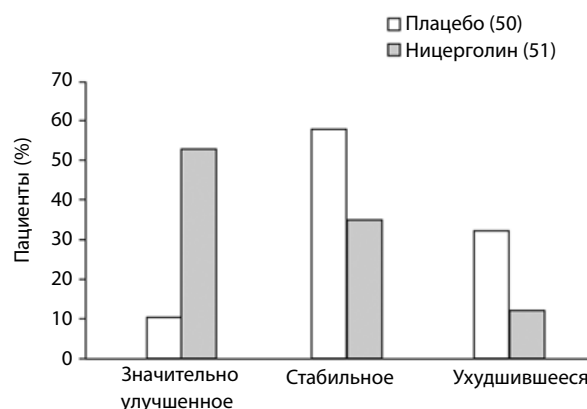


Рис. 2. Эффект от 12-месячного лечения ницерголином 30 мг три раза в день, по сравнению с плацебо, у пациентов с деменцией от небольшой до средней степени тяжести [47]. Состояние большинства (около 90%) пациентов, принимавших ницерголин, улучшилось либо осталось стабильным, в то время как состояние большинства (около 90%) пациентов, принимавших плацебо, либо осталось стабильным, либо ухудшилось.

ших плацебо, были отмечены обратные изменения ($p < 0,05$) [50, 58]. Эти результаты были подтверждены результатами двойного слепого, контролируемого по плацебо, перекрестного исследования с участием 20 пациентов с деменцией от легкой до средней степени тяжести [59]. В ходе этого испытания ницерголин вводился внутримышечно, по 4 мг два раза в день на протяжении 2 недель, а затем перорально, по 20 мг три раза в день на протяжении 12 недель. После периода вымывания препарата, длившегося 13 недель, была повторно использована та же схема лечения. В отличие от группы, получавшей плацебо, группа, получавшая ницерголин, продемонстрировала уменьшение медленной деятельности и увеличение быстрой деятельности. Эти изменения соответствовали наблюдавшимся клиническим улучшениям (20% увеличение среднего значения по шкале SCAG через 14 недель). Эффект ницерголина на профили ЭЭГ зависит от дозы, что подтверждается рандомизированными клиническими исследованиями, проведенными с участием здоровых добровольцев пожилого возраста [60, 61], и является максимальным во фронтальной, центральной и темпоральной областях [61].

Картирование потенциалов вызванной реакции в ходе двойного слепого, контролируемого по плацебо, рандомизированного клинического исследования, проведенного с участием 112 пациентов, показало, что латентные периоды P300 были существенно сокращены под воздействием ницерголина после 8 недель ($p < 0,05$), в то время как после лечения плацебо наблюдалась тенденция к удлинению [50, 58]. Подобные изменения параметров потенциалов вызванной реакции и интеллектуальных функций (задержка подбора слов) были отмечены после 4 и 8 недель после начала лечения у пациентов с васкулярной деменцией, получавших небольшие дозы ницерголина (5 мг три раза в день) [40, 62]. Сокращение времени реакции, N1 и латентного периода P300, одновременно с улучшением клинического состояния (что отображалось увеличением значения по шкале MMSE по сравнению с моментом начала исследования) наблюдались после 10 месяцев лечения ницерголином (15 мг в день) у пациентов с деменцией средней степени тяжести [63].

Сопоставление этих электрофизиологических результатов демонстрирует тот факт, что ницерголин улучшает показатели внимания и обработки информации.

4.2. Болезнь Паркинсона

Поскольку ухудшение когнитивных способностей случается также и при болезни Паркинсона, эффективность ницерголина была оценена и при данном заболевании.

Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование с участием 117 пациентов с болезнью Паркинсона, которые проходили монотерапию ингибиторами леводопы и допадекарбоксылазы, показало, что 3 месяца лечения ницерголином (30 мг два раза в день) улучшили когнитивные, аффективные и поведенческие профили пациентов [65]. Более того, сокращение дозировки на 25% при монотерапии наблюдалось у 84% пациентов, получавших ницерголин, по сравнению с 46%, получавшими плацебо. Однако необходимо провести дополнительные исследования с целью определения целесообразности применения ницерголина при болезни Паркинсона.

4.3. Лейкоареоз

Поскольку ухудшение когнитивных способностей может быть связанным с прогрессированием лейкоареоза, долгосрочное (24 месяца), двойное слепое, контролируемое по плацебо, рандомизированное клиническое исследование оценивало влияние ницерголина на 72 пациентов с повышенным давлением и лейкоареозом (что было подтверждено сканированием с помощью компьютерной томографии), но без клинических признаков деменции на момент начала исследования [66]. В данном исследовании принимали участие только пациенты, получающие антигипертензивную терапию, с нормализованным кровяным давлением.

У пациентов, принимавших ницерголин (30 мг два раза в день), не было обнаружено более значительных ухудшений или улучшений, чем у пациентов, принимавших плацебо. Существенные результаты были достигнуты касательно эпизодической и зрительно-пространственной памяти, внимания и концентрации, в то время как в отношении остальных результатов тестирования проявлялась тенденция, демонстрирующая преимущество лечения ницерголином, однако не слишком значительное.

Данное исследование позволяет предполагать, что ницерголин может быть целесообразен для пациентов с лейкоареозом, однако требуется проведение других подтверждающих исследований.

4.4. Заболевания сосудов на центральном и периферическом уровнях

4.4.1. Реабилитация после ишемического инсульта

Обнаружение в результате исследований *in vitro* антиоксидантного действия ницерголина [67] стало причиной интереса к потенциальным защитным качествам данного препарата при острой и хронической гипоксии/ишемии мозга. В ходе рандомизированного, двойного слепого, контролируемого

по плацебо исследования с участием 16 здоровых добровольцев оценивалось влияние ницерголина (10 мг, 30 мг и 60 мг) в условиях экспериментального гипоксического гипоксидоза (достигнутого путем ингаляции газа, содержащего 9,8% O₂ и 91,2% N₂, с последующей индукцией низкого насыщения крови кислородом) [68]. Ницерголин предотвращает ухудшение показателей внимания согласно анализу данных картирования ЭЭГ и ухудшение психометрических показателей. Более того, ницерголин может выступать в качестве превентивного препарата при тромбоэмболических расстройствах благодаря его действию на агрегацию тромбоцитов и деформируемость эритроцитов [13, 69].

Ницерголин также считается ноотропным препаратом, который усиливает действие тренировки сохранения церебральных функций, затронутых патологиями, такими как инсульт. В ходе двойного слепого, рандомизированного клинического исследования эффективность ницерголина в дозе 60 мг/день при реабилитации 30 пациентов с острыми или хроническими ишемическими нарушениями была оценена после 6-месячного лечения [70].

Ницерголин продемонстрировал улучшение ментального состояния, что было подтверждено изменением среднего значения по шкале SCAG с 30,03 до 28,1 ($p < 0,01$), а также существенными сокращениями среднего латентного периода P300 и времени реакции (от 349,03 до 340,37 мс и от 594,60 до 556,93 мс соответственно). Кроме того, ницерголин улучшил показатели восстановления моторных функций у этих пациентов, поскольку количество пациентов с нарушением от средней до тяжелой степени функции конечностей сократилось, что отразилось в увеличении количества пациентов с нарушениями средней степени. Эти результаты, в особенности те результаты, которые касаются моторных функций, были подтверждены двойным слепым, рандомизированным клиническим исследованием, проводившимся на протяжении 12 недель, в ходе которого оценивалось применение ницерголина 60 мг/день у 48 пациентов с односторонним параличом [71]. Ницерголин также может рассматриваться в качестве вспомогательной терапии во время реабилитационного периода для ускорения физического и психического выздоровления пациентов с односторонним параличом, поскольку комбинированная терапия проявила способность улучшать качество жизни пациентов [72, 73].

Кроме того, ницерголин может использоваться в качестве дополнительной терапии для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, которые страдают бессонницей или другими симптомами психических расстройств [74, 75]. Лечение 87 пациентов ницерголином 15 мг/день на протяжении 8 недель в процессе двойного слепого исследования принесло в качестве результата 29,9% улучшение (по сравнению с 9,4% у плацебо) относительно волевых способностей и спонтанных расстройств как последствий инсульта [75].

Опрос 50 пациентов в хронической стадии церебрального инфаркта, у которых не проявлялись симптомы после лечения ницерголином 15 мг/день на протяжении 3 лет, показал, что по прошествии 3 месяцев после окончания приема ницерголина повторное проявление симптомов и ухудшение данных ЭЭГ имели место у 38% и 48% пациентов, соответственно [76]. Однако не было обнаружено соответствия между ухудшением данных ЭЭГ и присутствием или отсутствием симпто-

мов и данные ЭЭГ улучшились у 65% тех пациентов, которые возобновили лечение ницерголином. Таким образом, продолжительность лечения, независимо от присутствия или отсутствия симптомов, является важным аспектом лечения, который требует особого внимания.

4.4.2. Сосудистая депрессия и возрастная депрессия

Несмотря на небольшое количество проведенных исследований, которые оценивали эффективность ницерголина при депрессии, существуют некоторые данные, которые могут подтвердить испытания ницерголина для лечения депрессии васкулярного происхождения (как последствия инсульта) [77]. Депрессия считается частым и существенным нейропсихиатрическим постинсультным осложнением, которое может оказывать негативное влияние на функциональное выздоровление и выживание [78]. Проведенное 4-недельное исследование с участием шести пациентов с незначительной постинсультной депрессией показало, что применение ницерголина по 5 мг три раза в день существенно улучшает симптомы депрессии, изменяя среднее значение от 47,2 до 40,3 ($p = 0,0042$), по шкале Zung Self-Rating Depressiona Scale (которая совмещает 20 параметров, оцениваемых по стандартной 4-балльной шкале с увеличивающейся серьезностью симптомов) [78]. Анализ вспомогательных шкал показал, что лечение ницерголином оказало существенное влияние на когнитивные симптомы. Антидепрессивное воздействие ницерголина также было описано в отчете в случае возрастной депрессии (обозначенной как проявляющаяся после достижения 65-летнего возраста). У пожилой женщины с устойчивой возрастной депрессией без факторов васкулярного риска или ишемических расстройств прием ницерголина 15 мг в день (в добавление к селективному ингибитору обратного захвата серотонина) улучшил симптомы у пациентки и вызвал незначительное улучшение относительно сниженного церебрального кровотока [79].

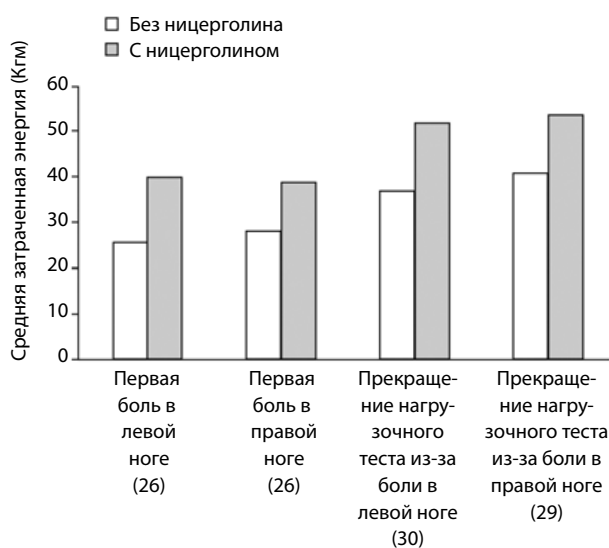


Рис. 3. Эффект внутривенной инъекции ницерголина 2 мг на уровень затраченной энергии во время нагрузочного теста с участием 32 пациентов с перемежающейся хромотой [80]. С использованием ницерголина отмечалось увеличение расстояния, которое способен пройти пациент, и прекращение боли ($p < 0,01$ по сравнению с отсутствием ницерголина, для всех значений).

Пока ни одно исследование не изучало точных механизмов, благодаря которым ницерголин воздействует на симптомы депрессии, однако они могут быть связанными с положительным воздействием препарата на церебральный кровоток, метаболизм и передачу импульсов [77].

Косвенное доказательство потенциально благоприятно воздействия ницерголина при депрессии можно вывести из результатов двойного слепого, рандомизированного клинического исследования [53] с помощью измерения необходимости приема психотропных препаратов (антипсихотических, анксиолитиков, гипнотиков и антидепрессантов) у пациентов с деменцией, которые в ходе данного исследования принимали либо ницерголин, либо плацебо; частота приема психотропных препаратов по прошествии 6 месяцев осталась неизменной в группе плацебо, однако сократилась с 21% до 12% в группе, принимавшей ницерголин.

Более того, общее значение по шкале Hamilton Depression Reporting Scale (HDRS) претерпело небольшие улучшения по прошествии 12 месяцев приема ницерголина у пациентов, у которых не было депрессии, однако была деменция [47]. Согласно мнению авторов отчета по проведению двойного слепого, рандомизированного клинического исследования, это улучшение позволяет предполагать, что ницерголин улучшает общее настроение.

То, является ли данный эффект прямым, или же он связан с положительным влиянием на когнитивные способности или соматические симптомы (которые влияют на значение по шкале HDRS), требует дальнейшего выяснения.

4.4.3. Периферическая артериопатия

Благодаря сосудорасширяющему и улучшающему кровоток действию ницерголина [10, 11], в ходе одного из клинических исследований проводилось тестирование влияния данного препарата на пациентов с периферической артериопатией, такой как облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей, в результате которой наблюдается перемежающаяся хромота [80]. В ходе этого неконтролируемого, открытого исследования проводились нагрузочные тесты с использованием измерителя хромоты, с целью измерения уровня общей затраченной энергии, с участием 32 пациентов как в момент начала ишемических болей, так и при максимально переносимой боли перед проведением внутривенной инъекции ницерголина 2 мг.

Лечение приводило к существенным улучшениям способностей выполнения действий (ходьбы) и переносимости, поскольку боль уходила (рисунок 3). Так как записанные осциллограммы головки бедренной кости не продемонстрировали изменений кровотока, исследователи предположили, что ницерголин улучшает мышечный метаболизм.

4.5. Нарушения равновесия центрального генеза

Хроническое нарушение равновесия или вестибулярные расстройства, связанные с нарушениями работы ЦНС, могут иметь различную этиологию, в том числе нарушение нейронных функций или подверженность заболеваниям сосудов.

Клиническими симптомами, связанными с нарушениями равновесия, являются головокружение и вертиго.

В то время как 13-30% взрослых людей хотя бы однажды испытывают головокружение, 3,5% страдают им хронически [81]. Серьезное головокружение может спровоцировать падения и возможные переломы, особенно у пожилых людей.

Доклинические результаты исследований патологических васкулярных изменений, проведенных на животных, показали, что ницерголин улучшает вестибулярное равновесие и уменьшает уровень серьезности симптомов, возможно, благодаря взаимодействию с допаминовой или другой нейротрансмиссией [82, 83]. Эти наблюдения подтверждаются результатами нескольких клинических исследований, которые фокусировались на пациентах пожилого возраста, у которых головокружение было основным симптомом.

Было проведено многоцентровое, контролируемое по плацебо исследование с участием 89 пациентов пожилого (50-85 лет) возраста с симптомами центрогенных нарушений равновесия, которые получали ницерголин по 30 мг три раза в день на протяжении 3 месяцев [84]. Средние общие значения как по шкале Dizziness Assessment Rating Scale (DARS), так и по шкале Dizziness Handicap Inventory (DHI), которые измеряют серьезность симптомов и качество жизни, существенно улучшились по сравнению со значением на момент начала исследования (рисунок 4). Несмотря на то, что показатели контрольной группы также улучшились, эффект ницерголина был существенно лучшим, чем эффект плацебо, с самых первых месяцев лечения. Улучшения, наблюдаемые вследствие приема ницерголина, равномерно распределялись по трем областям шкалы самооценки DHI, представляющим функциональные, эмоциональные и физические аспекты симптомов. Интересно, что по сравнению с моментом начала исследования наблюдались улучшения при использовании ницерголина на протяжении 3 месяцев по сравнению с плацебо (57,2% по сравнению с 27,0%, соответственно, для DARS; 44,4% по сравнению с 13,2%, соответственно, для DHI), и больший процент пациентов, получавших лечение ницерголином (около 60% для DARS и 49% для DHI) показал улучшение более чем на 50%. С этими улучшениями, вызванными положительным воздействием ницерголина на серьезность симптомов и качество жизни, наблюдавшимися в ходе исследования, соотносятся и результаты анализа постурографии после 3 месяцев, обнаружившие улучшения статического баланса в положении стоя. Эти различия между ницерголином и плацебо были статистически незначительными, однако исследование проводилось для измерения изменений по шкале DARS, а не изменений результатов постурографии. Стратегия постурального контроля (визуального в противовес невизуальному) изменилась на 32,6% и 23,8% у пациентов, получавших лечение ницерголином и плацебо, соответственно. Таким образом, действие ницерголина может осуществляться через заменяющие компенсационные механизмы, которые позволяют пациентам сохранять консолидированные постуральные стратегии.

Согласно последним исследованиям [81], открытое испытание с участием более 3000 пациентов с вестибулярными нарушениями продемонстрировало подобные значения эффективности ницерголина. При использовании 4-балльной эмпирической шкалы DARS для измерения серьезности головокружения

среднее сокращение общего значения находилось в пределах от 57% до 78% и чаще всего улучшения присутствовали с самого первого до последнего этапа.

4.6. Прочие области применения

4.6.1. Глаукома

Простая хроническая глаукома относится к группе заболеваний, которые характеризуются оптической нейропатией (например, диска зрительного нерва), связанной с прогрессирующими нарушениями поля зрения, вызванными апоптозом или отмиранием клеток ретинального ганглия. Повреждающим и диагностическим фактором при глаукоме является повышенное внутриглазное давление, связанное с повышенной сопротивляемостью оттоку жидкости в пределах трабекулярной сети. Поскольку отмечалось увеличение времени артериально-венозного кровотока, вязкости плазмы и оседание красных кровяных телец, то, возможно, на образование и развитие глаукомы глаза может оказывать влияние циркуляторный дефицит.

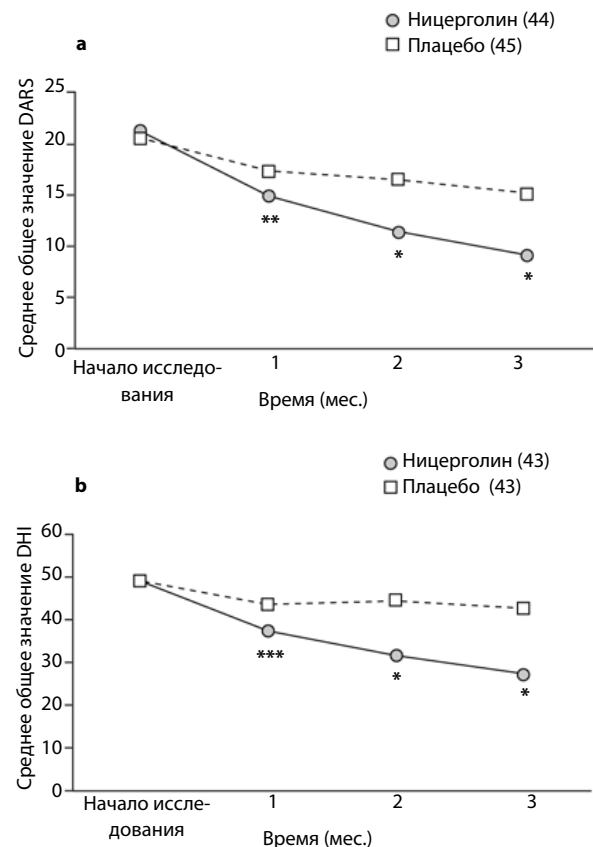


Рис. 4. Влияние лечения ницерголином 30 мг два раза в день на симптомы головокружения, в соответствии с (а) шкалой Dizziness Assessment Rating Scale (DARS) и (б) Dizziness Handicap Inventory (DHI) у пациентов пожилого возраста с центрогенными нарушениями равновесия [84]. DARS: семь вопросов, ответы оцениваются от 0 (нет симптомов) до 6 (тяжелые симптомы); общее значение от 0 до 42; DHI: 25 вопросов, оценивающих ощущение пациента касательно сложности симптомов, от 0 (нет симптомов) до 4 (симптомы присутствуют); общее значение от 0 до 100. * $p < 0,001$, ** $p < 0,002$, *** $p < 0,006$, по сравнению с плацебо.

Электрофизиологические исследования подтверждают предположение о том, что функционирование наиболее глубоких слоев сетчатки и нервная проводимость также затрагиваются при глаукоме [85].

Поскольку ницерголин связывается с $\alpha 1$ -адренорецепторами в сетчатке крыс [86], то препарат может быть полезен в целях активизации расширения кровеносных сосудов глаза. Более того, поскольку система допаминергической нейротрансмиссии подвергается изменениям при ишемии, ускоренный обмен допамина, индуцированный ницерголином, также может быть полезен при лечении глаукомы [87]. Исследования, проведенные на животных, акцентируют внимание на преимуществах использования ницерголина в офтальмологической практике, поскольку в них описываются защитные воздействия препарата против повреждения сетчатки при (тяжелой) гипоксии и эти воздействия более существенны в условиях адаптации к темноте, чем в условиях адаптации к свету [88].

Несколько краткосрочных открытых исследований когорт людей оценивали эффективность ницерголина в качестве добавления к топическому лечению антагонистами β -адренорецепторов у пациентов с открытоугольной глаукомой путем записывания корковых потенциалов и электроретинографических сигналов, возбуждаемых моделируемыми раздражителями, то есть визуальных вызванных потенциалов (VEP) и моделируемых электроретинографических сигналов (PERG) соответственно [87, 89]. Применение ницерголина 30 мг два раза в день на протяжении 30 дней вызвало существенные увеличения максимальной латентности и увеличения максимальных амплитуд в 30 глазах (рисунок 5) [89].

Наряду с этими улучшениями функции сетчатки и ответных визуальных реакций кортекса после 30 дней было обнаружено существенное сокращение, по сравнению с моментом начала исследования, значения времени «сетчатка-кортекс», обозначенного как разница между максимальными латентными периодами VEP 100 и PERG P50 (рисунок 5). Это отображало улучшения в постретинальной передаче нервных импульсов. Все эти эффекты исчезли по прошествии 45 дней после прекращения лечения. Интересен тот факт, что были обнаружены существенные изменения внутриглазного давления, имеющие место как в случае отдельно взятого пациента, так и по показателям средних значений [89, 90]. Подобные изменения латентных периодов PERG ($-6,0\%$, $p = 0,0001$) и амплитуд ($+31,0\%$, $p = 0,0002$) наблюдались в ходе долгосрочного, открытого исследования с участием 16 пациентов (32 глаза), страдающих глаукомой, которые получали лечение ницерголином 30 мг два раза в день на протяжении 60 дней [87]. Дополнительный анализ с помощью формирования цветных изображений путем обработки доплеровских сигналов показал, что ницерголин оказал влияние на показатель сопротивления, возможно, благодаря своему действию в качестве антагониста $\alpha 1$ -адренорецепторов, с последующим улучшением кровоснабжения глазной области. Средние показатели сопротивления центральной ретикулярной артерии, задней ресничной артерии и глазной артерии, сократились, соответственно, с 0,69 до 0,64 ($p = 0,01$), с 0,68 до 0,65 ($p = 0,01$) и с 0,73 до 0,72 ($p = 0,24$).

Кроме глаукомы, ницерголин может быть показанным для лечения других офтальмологических заболеваний, хотя клинических доказательств пока недостаточно. Проведенное от-

крытое долгосрочное исследование в контексте амбулаторной офтальмологической практики продемонстрировало хорошую эффективность ницерголина (10 мг три раза в день на протяжении 14 дней, затем 5 мг три раза в день) при участии 213 пациентов с дистрофией сетчатки, воспалением сетчатки или глазного нерва, нарушениями функций зрения или окклюзией [90].

5. Безопасность и переносимость ницерголина

5.1. Побочные эффекты

Оценка безопасности ницерголина в ходе клинических исследований включала мониторинг побочных эффектов (ПЭ), жизненных показателей, гематологии и биохимии крови. Поскольку количество пациентов, у которых наблюдался хотя бы один побочный эффект, оценивалось в пределах нескольких рандомизированных клинических исследований, то можно говорить о том, что риск проявления ПЭ ницерголина является незначительно повышенным по сравнению с плацебо, независимо от показаний (таблица VII). С этими результатами соотносятся

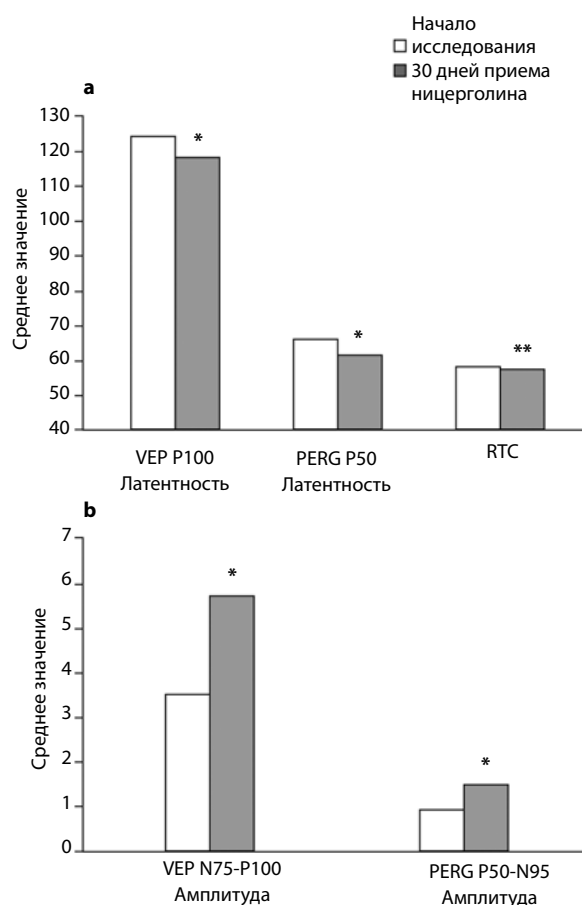


Рис. 5. Влияние краткосрочного лечения ницерголином 30 мг два раза в день на функцию сетчатки и ответные визуальные реакции кортекса, по показателю (a) максимальной латентности и (b) максимальной амплитуды, у 30 пациентов (30 глаз) с глаукомой, согласно измерениям значений моделируемых электроретинографических сигналов (PERG) и визуально вызванных потенциалов (VEP), измеренных с пространственной частотой 15 [89].

* $p < 0,001$, ** $p < 0,004$ по сравнению с моментом начала исследования.

ной функции и работу визуального кортекса. Кроме того, ницерголин может быть полезен при лечении перемежающейся хромоты и депрессии. При оценке безопасности установлено, что ницерголин обладает отличным профилем переносимости при общепринятых дозах (60 мг в день); ПЭ (если они присутствуют) чаще всего оценивались как эффекты небольшой степени тяжести и случались нечасто.

Продemonстрированная эффективность и благоприятная безопасность и переносимость ницерголина при частом применении (60 мг в день) делают данный препарат ценным терапевтическим средством при различных клинических показаниях. Однако требуется проведение большего количества исследований, контролируемых плацебо или препаратом сравнения, для большинства показаний, исключая деменцию и нарушения равновесия, с целью наиболее полного определения роли данного препарата в клинической практике.

Литература

- Fariello RG. Treatment of impaired cognition with nootropic drugs: nicergoline versus the state of the art. *Funct Neurol* 1997 May; 12(3-4): 221-5
- Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs* 2000; 14 (4): 267-87
- Arcamone F, Glasser AG, Grafnetterova J, et al. Studies on the metabolism of ergoline derivatives: metabolism of nicergoline in man and in animals. *Biochem Pharmacol* 1972 Aug; 21 (16): 2205-13
- Tocchetti P, Strolin Benedetti M, Bani M, et al. Absorption and disposition of ¹⁴C-nicergoline in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 1997; 35 (3): 224-5
- Robert L, Migne J, Santonja R, et al. Plasma binding of an α -blocking agent, nicergoline: affinity for serum albumin and native and modified α -acid glycoprotein. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983 Jun; 21 (6): 271-6
- Bottiger Y, Dostert P, Benedetti MS, et al. Involvement of CYP2D6 but not CYP2C19 in nicergoline metabolism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1996 Dec; 42 (6): 707-11
- Moretti A, Carfagna N, Caccia C, et al. Effect of ergolines on neurotransmitter systems in the rat brain. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988 Jul; 294: 33-45
- Carfagna N, Rossi A. Nicergoline: biochemical studies on neuronal metabolism. *Funct Neurol* 1989; 4 (4): 177-85
- 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 Nov; 11 (11): 671-6
- Arcari G, Dorigotti L, Fregnan GB, et al. Vasodilating and α -receptor blocking activity of a new ergoline derivative. *Br J Pharmacol* 1968 Nov; 34 (3): 700P
- Alvarez-Guerra M, Bertholom N, Garay RP. Selective blockade by nicergoline of vascular responses elicited by stimulation of α 1A-adrenoceptor subtype in the rat. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13 (1): 50-8
- Le Poncin-Lafitte M, Grosdemouge C, Duterte D, et al. Simultaneous study of haemodynamic, metabolic and behavioural sequelae in a model of cerebral ischaemia in aged rats: effects of nicergoline. *Gerontology* 1984; 30 (2): 109-19
- Pogliani E, Delia Volpe A, Ferrari R, et al. Inhibition of human platelet aggregation by oral administration of nicergoline: a double-blind study. *Farmacol LPratJ* 1975 Dec; 30 (12): 630-40
- McArthur RA, Carfagna N, Banfi L, et al. Effects of nicergoline on age-related decrements in radial maze performance and acetylcholine levels. *Brain Res Bull* 1997; 43 (3): 305-11
- 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 Sep; 197(3): 195-8
- Ogawa N, Asanuma M, Hirata H, et al. Cholinergic deficits in aged rat brain are corrected with nicergoline. *Arch Gerontol Geriatr* 1993 Mar; 16 (2): 103-10
- Carfagna N, Cavanus S, Damiani D, et al. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. *Neurosci Lett* 1996 May; 209 (3): 189-92
- Caputi A, Di Luca M, Pastorino L, et al. Nicergoline and its metabolite induce translocation of PKC isoforms in selective rat brain areas. *Neurosci Res Commun* 1998; 23 (3): 159-67
- Cattabeni F. Protein kinase C in synaptic plasticity: a molecular target in the treatment of cognitive disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8 Suppl. 1:6-11
- Checler F. Processing of the β -amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995 Oct; 65 (4): 1431-44
- Cedazo-Minguez A, Bonocchi 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 Oct; 35 (4): 307-15
- 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 Mar; 76 (3): 321-3
- Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion®). *Neuroscience* 2002; 109 (3): 487-97
- Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F, et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. *Eur J Pharmacol* 1999 Mar; 368 (2-3): 285-90
- Caraci F, Chisari M, Frasca G, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. *Brain Res* 2005 Jun; 1047 (1): 30-7
- Tanaka M, Yoshida T, Sotomatsu A, et al. Inhibitory effect of nicergoline on production of active oxygen species by neurophilins and auto-oxidation of brain tissue [abstract]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37 (12): 1229
- Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K. Inhibitory effect of nicergoline on superoxide (O_2^-) production by cultured microglia (MG) [abstract]. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39 (1): 299
- Miccheli A, Puccetti C, Capuani G, et al. [¹³C]Glucose entry in neuronal and astrocytic intermediary metabolism of aged rats: a study of the effects of nicergoline treatment by ¹³C NMR spectroscopy. *Brain Res* 2003 Mar; 966 (1): 116-25
- Voronina TA, Nerobkova LN, Garibova TL, et al. Effect of nicergoline on learning and memory. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1988 Jul; 10 (7): 431-5
- Schindler U, Rush DK, Fielding S. Nootropic drugs: animal models for studying effects on cognition. *Drug Dev Res* 1984; 4: 567-76
- Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, et al. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003 Apr; 17 (2): 63-7
- Boiler F, Lopez OL, Moosy J. Diagnosis of dementia: clinicopathologic correlations. *Neurology* 1989 Jan; 39 (1): 76-9
- Winblad B. Altered neurotransmission and signal transduction: targets for nicergoline treatment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8 Suppl. 1: 2-5
- Aguero-Torres H, Kivipelto M, von Strauss E. Rethinking the dementia diagnoses in a population-based study: what is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? A study from the Kungsholmen Project. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22 (3): 244-9
- Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol* 2007 Apr; 113 (4): 349-88
- Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* 2006 Jan; 100 (1): 328-35
- Roman GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neuro-biol Aging* 2006 Dec; 27 (12): 1769-85
- Li XF, Hu CL. Effect of nicergoline on cognition function of patients with cerebral infarction. *Chin J Clin Rehabil* 2005 Mar; 9 (9): 186-7

39. Iliff LD, Du Boulay GH, Marshall J, et al. Effect of nicergoline on cerebral blood flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977 Aug; 40 (8): 746-7
40. 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 cerebrovas-cular dementia. *Pharma Medica* 2002; 20 (9): 231-6
41. Hadjiev DI, Yancheva ST, Raychev IR, et al. Clinical trial on the efficacy of nicergoline in patients with chronic cerebrovas-cular disorders. *New Trends Clin Neuropharmacol* 1993; VII (4): 173-6
42. Shader RI, Harmatz JS, Salzman C A new scale for clinical assessment in geriatric populations: Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG). *J Am Geriatr Soc* 1974 Mar; 22 (3): 107-13
43. Crook TH. Nicergoline: parallel evolution of clinical trial methodology and drug development in dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8 Suppl. 1: 22-6
44. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (11): 1356-64
45. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003159
46. Battaglia A, Bruni G, Ardia A, et al. Nicergoline in mild to moderate dementia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 1989 Apr; 37 (4): 295-302
47. Nappi G, Bono G, Merlo P, et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multi-centre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 1997; 13 (6): 308-16
48. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, et al. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997 Jan; 8 (1): 9-17
49. Schneider F, Popa R, Mihalas G, et al. Superiority of antagonistic-stress composition versus nicergoline in gerontopsychiatry. *Ann N Y Acad Sci* 1994 Jun; 717: 332-42
50. Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Feb; 117 (4): 385-95
51. Nicergoline Cooperative Study Group. A double-blind randomized study of two ergot derivatives in mild to moderate dementia. *Curr Ther Res* 1990; 48 (4): 597-612
52. Crook TH. Nicergoline in the treatment of probable Alzheimer's disease: preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study [abstract no. 1-12-10]. *J Neurol Sci* 1997; S18:
53. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, et al. Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a European multicentre trial. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (9): 621-32
54. Boulu P. Effets du Sermion® sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo medical* 1990; (397): 24-7
55. Bracco L, Bonura ML, Battaglia A, et al. Six-month, multicentre, double-blind trial of nicergoline in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease and its 12-month follow up: preliminary results [abstract no. 18]. *Neurosci Lett* 1999; 552 Suppl. 52: S6
56. Amaducci L, Maurer K, Winblad B, et al. A long-term, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of nicergoline in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999 Sep; 9 Suppl. 5: S323-4
57. Zappoli R, Arnetoli G, Paganini M, et al. Topographic bitmapped event-related neurocognitive potentials and clinical status in patients with primary presenile mental decline chronically treated with nicergoline. *Curr Ther Res* 1991 Jun; 49 (6): 1078-97
58. Saletu B, Anderer P, Scmlitseh HV. Relations between symptomatology and brain function in dementias: double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping studies with nicergoline. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8 Suppl. 1: 12-21
59. Arrigo A, Moglia A, Borsotti L, et al. A double-blind, placebo controlled, crossover trial with nicergoline in patients with senile dementia. *Int J Clin Pharmacol Res* 1982; II Suppl. 1 (4): 33-41
60. Etevenon P. Quantitative EEG analysis of nicergoline effects in elderly subjects. *Res Commun Psychol Psychiatry Behav* 1988; 13: 161-9
61. Saletu B, Anderer P, Griinberger J. Topographic brain mapping of EEG after acute application of ergotalkaloids in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1990 Jul; II (1): 1-22
62. Iwanami A, Fujishima T, Iritani S, et al. Effects of nicergoline on the P300 component of event-related potentials in demented patients. *Neurol Psychiatry Brain Res* 1993; 1: 232-4
63. Fukuda M, Hiramatsu K, Honda M, et al. Shortening of N1 and P3 latencies in event-related potentials observed coincidentally with clinical improvement during nootropic medication in a demented patient: specific effect of nicergoline. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992 Dec; 46 (4): 919-25
64. Yamagami S, Hirayama E, Mui K, et al. The clinical efficacy of nicergoline against psychotic symptoms in dementia. *Curr Ther Res* 1992 Apr; 51 (4): 529-35
65. Martucci N, Borromei A, Costa P, et al. Nicergoline in Parkinson's disease: a multicentre double-blind placebo controlled study [abstract]. XIV World Congress of Neurology; 1989 Oct 7-22; New Delhi.
66. Bes A, Orgogozo JM, 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 May; 6(3): 313-22
67. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K, et al. Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and super-oxide production of neutrophils in rats. *Neurosci Lett* 1998 May; 248 (1): 68-72
68. Saletu B, Griinberger J, Linzmayer L, et al. Brain protection of nicergoline against hypoxia: EEG brain mapping and psy-chometry. *J Neural Transm* 1990; 2 (4): 305-25
69. Fukushima I, Tagami K, Tomita S, et al. Effect of long-term nicergoline administration on rheology in elderly patients in the chronic stage of cerebral infarction. *Kyorin Igakkai Zasshi* 2000; 31 (1): 68-9
70. Elwan O, Helmy AA, Tamawy ME, et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. *J Int Med Res* 1995 May; 23 (3): 154-66
71. Zylberman MR, Fontana M, Dolce G. Effects of nicergoline on learning, mood and behaviour in hemiplegic patients undergoing rehabilitation. In: Kugler J, Agnoli A, editors. *Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988: 57-63
72. Novellini R, Battaglia A, Pamparana F. Rehabilitation training and drug treatment in after stroke patients: a comparison between nicergoline and piracetam [abstract]. XIV World Congress of Neurology; 1989 Oct 7-22; New Delhi
73. Kohashi N, Sakatani T, Kumon Y, et al. Quality of Life (QoL) of elderly cerebrovascular disorder patients treated with a combination of rehabilitation training and nicergoline [abstract]. *J Hyogo Med Assoc* 1997; 39 (3): 136
74. Kamizaki Y. Sermion® (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular disease. *Pharma Medica* 2004; 22(3): 169-75
75. Katsumata T, Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. *Nippon Rinsho* 2006 Nov; 64 Suppl. 8: 81-4
76. Iwakuma H, Suenaga R, Hachimine K, et al. The significance of continuous administration of drugs, which improve cerebral circulation and metabolism, in the chronic stage of cerebral infarction and the usefulness of nicergoline for chronic-stage cerebral infarction. *Pharma Medica* 2001; 19 (8): 179-88
77. Sakamoto S, Katayama Y. Cerebral circulation- and metabolism-ameliorating drug (Sermion) [abstract]. *J Adult Dis* 2005; 35 (1): 94
78. Nishiyama Y, Komaba Y, Mizumura S, et al. Antidepressive effect of nicergoline on patients with mild post-stroke depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 17: 11-6
79. Watanabe A, Ikejiri Y, Takeda M. Nicergoline augmentation treatment of late onset depression. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 115-8
80. Schonenberger F. Clinical study on nicergoline in peripheral arteriopathies. *Farmacol [Pratl]* 1976 Nov; 31 (11): 561-7
81. 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): 163-70

82. Rampello L, Drago F. Nicergoline facilitates vestibular compensation in aged male rats with unilateral labyrinthectomy. *Neurosci Lett* 1999 May; 267 (2): 93-6
83. Giardino L, Zanni M, Fernandez M, et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. *Brain Res* 2002 Mar; 929(1): 76-86
84. Felisati G, Battaglia A, Papini MG, et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (11): 731-40
85. Parisi V, Pemini C, Guinetti C, et al. Electrophysiological assessment of visual pathways in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1997 Jul; 7 (3): 229-35
86. Lograno MD, Tricarico D, Masciopinto V, et al. Specific binding of nicergoline on an ai-like adrenoceptor in the rat retina. *J Pharm Pharmacol* 2000 Feb; 52 (2): 207-11
87. Protti R, Cipullo D, Boles Carenini A, et al. Evaluation of the efficacy of nicergoline on blood flow and ocular function in patients affected by chronic simple glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 227 Suppl.: 42-5
88. Blasco G, Traversa U, Drago F. Effects of nicergoline on rabbit electroretinogram during recovery after ischaemia in light and dark. *Pharmacol Res* 1997 Nov; 36 (5): 363-8
89. Parisi V, Colacino G, Milazzo G, et al. Effects of nicergoline on the retinal and cortical electrophysiological responses in glaucoma patients: a preliminary open study. *Pharmacol Res* 1999 Sep; 40 (3): 249-55
90. Hasslinger C. Long-term study with nicergoline in ophthalmological practice. In: Heidrich H, editor. Proof of therapeutical effectiveness of nootropic and vasoactive drugs: advances in clinical and experimental nicergoline research. New York: Springer-Verlag, 1986: 195-202
91. Bousquet J, Rivory JP, Maheut M, et al. Double-blind, placebo controlled study of nicergoline in the treatment of pruritus in patients receiving maintenance hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 1989 Apr; 83 (4): 825-8
92. Caine M, Mazouz B, Rossini BM. The effect of nicergoline on the lower urinary tract muscle. *Urol Res* 1984; 12 (6): 287-90
93. Ronchi F, Margonato A, Ceccardi R, et al. Symptomatic treatment of benign prostatic obstruction with nicergoline: a placebo controlled clinical study and urodynamic evaluation. *Urol Res* 1982; 10 (3): 131-4
94. Sermion®. Summary of product characteristics. Data on file, Pfizer Inc. Correspondence: Prof. Bengt Winblad, Karolinska Institute-Alzheimer Disease Research Center, Halsovagen 7 (Novum 5th Floor), 1486 Stockholm, Sweden. E-mail: Bengt.Winblad@ki.se