

# Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом. Возможности коррекции ницерголином (Сермионом)

**О. А. Трубникова**, д.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза<sup>1</sup>

**О. Л. Барбараш**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор<sup>1</sup>

**Т. В. Куприянова**, врач отделения неотложной кардиологии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования России, г. Кемерово

<sup>2</sup>ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», г. Кемерово

## **Cognitive impairment in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. Possibilities of its correction with nicergoline (Sermion)**

O. A. Trubnikova, T. V. Kupriyanova, O. L. Barbarash

Scientific Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash; Kemerovo, Russia

### Резюме

В статье представлен обзор литературы проблеме когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом. Авторы представили анализ литературных данных о факторах, влияющих на формирование когнитивных нарушений, частоте их развития. В статье представлены современные аспекты патогенеза когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом, а также обсуждается вклад представленных факторов риска в их развитие. Особое внимание уделено вопросам терапии когнитивных нарушений препаратом, обладающим высокой степенью сродства к  $\alpha_1$ -адренорецепторам — ницерголину (Сермиону). Обсуждаются вопросы назначения данного препарата при различных видах и степени выраженности когнитивных нарушений, а также представлен обзор литературных данных по эффективности и безопасности его применения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, ницерголин (Сермион).

### Summary

The review article discusses current medical literature on cognitive impairment in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. The authors present the analysis of the factors contributing to the development of cognitive impairment and their prevalence based on existing evidence. The article provides new insights into the pathogenesis of cognitive impairment in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis as well as potential contribution of these risk factors. Particular attention is paid to the drug treatment of cognitive impairment with nicergoline (Sermion), a drug with a high affinity for  $\alpha_1$ -adrenoreceptors. The prescription of nicergoline for treating various types of cognitive impairments based on their severity are discussed. In addition, the article covers present evidence on its efficacy and safety.

Key words: cognitive impairment, cardiovascular diseases, risk factors, nicergoline (Sermion).

## Введение

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что такие состояния, как инсульт и деменция, являются одной из ведущих причин инвалидности и смертности, что обуславливает их медико-социальную значимость со всем мире [1, 2]. Согласно Alzheimer's Disease International, в 2015 году 46,8 миллиона человек во всем мире страдали деменцией и каждые 20 лет ожидается удвоение этого показателя, а к 2050 году он может достигнуть значения 131,5 миллиона [1].

Несмотря на разнообразие патологических и клинических проявлений, существуют данные, свидетельствующие

о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются существенным патофизиологическим фоном для развития когнитивных нарушений и инсульта. Более того, в недавно проведенном зарубежном исследовании *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016 (GBD-2016)* установлено, что ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания являются одними из трех ведущих причин снижения продолжительности жизни и инвалидизации населения [3]. Тем временем смертность в России от ССЗ существенно превышает данный показатель экономически разви-

тых государств. Стандартизованный коэффициент смертности трудоспособного населения России сохраняется в 2–3 раза выше, чем в странах Европейского союза [4].

Когнитивные нарушения (КН) — это термин, который обычно описывает снижение когнитивных функций, тогда как тяжесть варьируется от умеренного когнитивного нарушения (УКН) до деменции. Деменция является потерей функций мозга и общих глобальных познавательных способностей [5]. Это результат прогрессирующего нарушения в более чем одной когнитивной области, что приводит к возможной утрате способности

выполнять все задачи повседневной жизни. Существуют данные, свидетельствующие о том, что изменения в сосудах приводят к патологическим состояниям ткани головного мозга задолго до клинических проявлений неврологического дефицита или когнитивного спада [6, 7].

В настоящее время КН рассматриваются как маркер не только низкого качества жизни пациентов, но и уменьшения ее продолжительности. В течение последних нескольких десятилетий акцент сместился от деменции к доклиническим стадиям КН. Однако на практике существует проблема недооценки значимости ранней диагностики КН у пациентов с ССЗ, и зачастую КН диагностируются уже на более поздних стадиях их развития. Тем временем ухудшение когнитивного здоровья способствует снижению приверженности пациента к лечению, что в свою очередь может привести к прогрессированию и ухудшению прогноза основного заболевания [8].

Таким образом, проблема КН у пациентов с ССЗ является крайне актуальной для современной медицины, которая объясняет необходимость поиска новых подходов к оценке состояния когнитивного статуса, их мониторинга, своевременного применения мероприятий, направленных как на лечение, так и профилактику развития и прогрессирования КН у пациентов с ССЗ.

### **Факторы риска развития когнитивных нарушений**

Ныне имеется много данных, посвященных связи развития КН с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), дислипидемией, а также атеросклеротическим поражением сосудов. На практике у пациента часто имеет место сочетание этих состояний. У большинства пациентов выявляется сочетанное поражение брахиоцефальных и коронарных артерий, приводящее к ухудшению церебральной гемодинамики, изменению мозгового резерва и формированию хронической ишемии головного мозга.

### **Артериальная гипертензия**

Одним из наиболее изученных на сегодняшний день факторов развития КН является АГ. В ряде крупных эпидемиологических исследований доказана положительная ассоциация между АГ и развитием деменции. Так, установлено, что наличие АГ на 40% повышает вероятность развития сосудистых КН, преимущественно в старшей возрастной группе [9, 10]. В другом исследовании Honolulu-Asia Aging Study продемонстрировано, что повышенное систолическое артериальное давление (АД) в середине жизни связано с риском развития КН в пожилом возрасте: повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск УКР на 7%, а деменции — на 9% [11]. В исследовании Framingham Heart Study ARIC продемонстрировано развитие КН с нарушением исполнительных функций у лиц среднего и старшего возраста на фоне АГ [12, 13].

Влияние АГ на когнитивную функцию было оценено в ряде исследований, выявивших зависимую прямую корреляцию между уровнем АД и риском развития КН вплоть до деменции [14, 15]. У пациентов старшей возрастной группы (старше 80 лет) в 32-летнем исследовании HUYET показана прямая зависимость показателей по шкале MMSE от наличия АГ на фоне прочих факторов риска ССЗ (сахарный диабет [СД], гиперхолестеринемия) [16].

Механизмы патогенеза поражения структур головного мозга на фоне АГ сегодня хорошо изучены. Прежде всего, при АГ возникает констрикция артериол головного мозга, далее при длительном существовании АГ развиваются стойкие изменения самой сосудистой стенки: гиалиноз мышечной оболочки, эндотелиальная дисфункция и нарушение ауторегуляции. На фоне длительной АГ развиваются оксидативный стресс и изменения в системе гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции и тромбообразованию, приводящие к нарушению перфузии головного мозга, лакунарным и кортикальным инфарктам и лейкоарайозу [17, 18]. Помимо этого, при АГ приводит к повышенному накоплению  $\beta$ -ами-

лоида, что является дополнительным фактором развития КН [19]. Ранее установлено, что у пациентов, которые принимали антигипертензивные препараты, меньше нейритных бляшек и нейрофибрилярных клубочков по сравнению с контролем [20].

При АГ наблюдается снижение не одной когнитивной функции. Зачастую КН на первом этапе затрагивает только исполнительные функции: снижается время реакции, совершается больше ошибок при выполнении нейропсихологических тестов, наблюдается снижение внимания, далее наблюдается ухудшение функции памяти [21].

### **Хроническая сердечная недостаточность**

В этом контексте КН рассматриваются как итог ХСН, приводящий к поведенческим и социальным проблемам, зачастую связанным с уменьшением приверженности к лечению и увеличению повторных госпитализаций [22]. Отмечено, что при наличии когнитивного дефицита повышается смертность у больных старше 65 лет с ХСН [23]. Ранее проведенные исследования показали, что сердечная недостаточность ассоциируется как с КН, так и с деменцией [24, 25]. P. Pullicino установил, что среди пациентов, которые по шкале MMSE набрали менее 20 баллов, ХСН была в 20% случаев выше по сравнению с сохранными когнитивными функциями [26]. В своем исследовании S. Y. Hwang et al. установили, что у пациентов с ХСН наблюдается более низкий объем крови (CBF) в нескольких зонах, ответственных за когнитивные функции, что приводит к нейропсихологическому дефициту [27]. Пациенты с тяжелой ХСН хуже выполняют тесты на регуляторные функции и внимание, чем пациенты с более легкой ее степенью. Более того, E. N. Howell установил, что существует связь между КН и плохим самоконтролем за приемом препаратов. Прерывание лечения, вызванное плохим самоконтролем у пациентов с ХСН, может быть связывающим звеном между КН и результатами лечения после выписки у этих пациентов [28].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития КН при ХСН, в настоящее время продолжают активно изучаться. Установлено, что низкий сердечный выброс в сочетании с нарушенными механизмами ауторегуляции головного мозга может привести к снижению объема крови, гипоперфузии и когнитивному снижению [29, 30, 31, 32]. Снижение церебральной перфузии приводит к поражению белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатии), атрофии медиальных отделов височных долей, наиболее чувствительным к гипоперфузии и гипоксии [25]. Помимо этого, имеют место снижение цереброваскулярной реактивности, нейрогуморальные нарушения, тромбоэмболия [33]. При систолической дисфункции левого желудочка происходит увеличение диастолического объема и стаз крови, что приводит к образованию тромбов (у 12% больных с ХСН имеются тромбы в левом желудочке). Вследствие повторных кардиоцеребральных эмболий у пациентов с ХСН могут развиваться КН [34]. К другим причинам, предрасполагающим к развитию КН у пациентов с ХСН, относят возраст, уровень образования, сопутствующие заболевания, снижение уровня альбумина, электролитный дисбаланс, снижение систолического АД [35, 36].

#### *Дислипидемия*

Известно, что холестерин играет ключевую роль в поддержании нормального функционирования клеточных мембран. Стойкая гиперхолестеринемия связана с различными заболеваниями, такими как атеросклероз, ИБС, СД и инсульт. Однако роль дислипидемии в патогенезе КН по-прежнему активно обсуждается и на сегодняшний день остается не совсем ясной. Ряд исследований свидетельствуют о связи дислипидемии с повышенным риском развития когнитивных нарушений. Так, установлено, что гиперлипидемия связана с повышением риска развития деменции [37], что дает основание предполагать, что лечение дислипидемии будет способствовать его снижению. Также

показана связь между уровнем липидов в старческом возрасте и деменцией [38]. Гиперхолестеринемия может вызвать нейровоспаление, увеличивая тем самым риск возрастных неврологических расстройств, включая БА [39, 40]. В последнее время активно обсуждается роль гипертриглицеридемии в развитии КН. В экспериментальных исследованиях показано, что уровень триглицеридов (ТГ) имеет непосредственное влияние на познавательные функции. Однако до конца механизм, в котором высокие уровни ТГ ухудшают когнитивные функции и, в частности, память, остается до конца неясным. Высказывается предположение, что ТГ могут влиять на кальциевый канал NMDA [41]. Необходимо отметить, что вопрос о том, что дислипидемия, как фактор риска КН, остается дискуссионным и отчасти объясняется различными классами липопротеинов, которые могут оказывать различную роль в центральной нервной системе.

#### *Фибрилляция предсердий*

Помимо вышеуказанных причин, фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой самостоятельный фактор риска КН. Показано, что у больных с ФП когнитивный статус существенно отличается в сравнении с лицами, у которых имеется синусовый ритм [42]. Доказано, что у больных с ФП регистрируются нарушения всех когнитивных функций [43]. Также установлено, что у больных с пароксизмальной формой ФП имеются нарушения долговременной памяти, а у больных с постоянной формой ФП наиболее выражены изменения, касающиеся внимания и вербальной памяти. Это обусловлено микроэмболизацией, а также диффузным гипоксическим повреждением головного мозга в результате гипоперфузии [44]. КН также могут быть взаимосвязаны с формированием лакунарных инфарктов, число которых увеличивается у больных с постоянной ФП [45]. Сведения, доказывающие, что при ФП повышается риск развития деменции, получены в ряде исследований [46, 47, 48].

#### *Курение*

Сегодня очевидны сердечно-сосудистые и раковые риски, связанные с курением табака, однако риски развития КН остаются до конца не изученными. В настоящее время в литературе появляются сообщения о пересмотре эффектов никотина на познавательные функции. Однако результаты, представленные в этих публикациях, также носят противоречивый характер. Так, Hotta R. et al. установили, что у пожилых людей в японской популяции статус курения был связан со снижением скорости обработки информации, и это снижение зависит от пола [49]. Mons U. et al. также свидетельствуют о повышенном риске КН в пожилом возрасте, а также что риск увеличивается с продолжительностью и интенсивностью курения и уменьшается со временем после прекращения курения [50]. Напротив, Majdi A. et al. повествуют, что при старении головного мозга происходят изменения холинэргической иннервации, уменьшение ацетилхолинергического тонуса могут компрометировать молекулярные пути, участвующие в окислительном стрессе, эксайтотоксичности, усилении образования  $\beta$ -амилоида, апоптоза, нейровоспаление в головном мозге. Никотин является экзогенным агонистом никотиновых рецепторов ацетилхолина (nAChRs) и выступает в качестве фармакологического шаперона в регуляции экспрессии nAChR, потенциально влияя на возрастные изменения в различных молекулярных путях, ведущих к патологии [51]. Снижение никотиновой активности в гиппокампе и миндалине может привести к нарушению функции памяти [52]. Ряд исследований обнаружили, что никотин может улучшить внимание. Улучшение может быть связано с рядом факторов, в том числе никотиновой стимуляцией дофамина в полосатом теле или стимуляцией никотиновых нейронов таламуса или других областей мозга [53]. Высказывают предположение о возможном «терапевтическом» эффекте никотина на головной мозг у пожилых пациентов, исключая злоупотребление [51].

Предполагается, что при введении никотина в малых дозах возможно улучшение когнитивных функций при таких болезнях, как БА и возрастные нарушения памяти (другие формы доставки никотина, включая транскожный пластырь) [54]. С другой стороны, существует все больше доказательств того, что КН и деменция ассоциируются с курением сигарет. По результатам недавно проведенного мета-анализа по 19 исследованиям установлено, что курильщики имели повышенный риск развития любой деменции и большее снижение в состоянии тестирования психического статуса по сравнению с лицами, которые никогда не курили, что свидетельствует о том, что сигаретный дым имеет нейротоксическое действие [55], а также что больший стаж курения ассоциировался с выраженностью когнитивного снижения, при этом когнитивный спад может начаться уже в 45 лет [56].

### **Каротидные стенозы**

Стенотическое поражение каротидных артерий (КА) считают как фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения, так и независимым предиктором внезапной коронарной смерти. Анализ недавно проведенного исследования Rundek T., включавшего 1 166 бессимптомных пациентов обнаружил связь между увеличенным диастолическим диаметром общей сонной артерии, уменьшенной эластичностью КА и более высокой интенсивностью белого вещества головного мозга [57]. Известна роль каротидного атеросклероза в развитии ишемического инсульта, главным образом посредством атероземболического механизма. Однако важно отметить, что атеросклероз КА также приводит к гипоперфузии головного мозга, что является одной из главных причин развития КН [58, 59]. Mathiesen E. V. et al. в своей работе показали, что у пациентов с бессимптомными стенозами КА наблюдалось в большей степени снижение производительности в тестах внимания и памяти, снижение скорости моторных реакций по сравнению с пациентами без стенозов [60]. Существуют данные

о том, что даже малые и умеренные стенозы способствуют развитию стойкого когнитивного снижения у пациентов перенесших коронарное шунтирование [61].

### **Сахарный диабет**

Особую роль в развитии когнитивных нарушений ряд исследователей отводят СД. Как известно, СД является независимым фактором риска развития ангиопатии и нейродегенеративных процессов головного мозга [21]. Результаты исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities study) показали, что в ходе наблюдения в течение шести лет у 10 963 пациентов установлена связь между СД второго типа и снижением внимания, памяти, скорости психомоторных реакций и мышления, а также процесса обучения [13]. В исследовании ACCORD-MIND, которое включало 2 977 пациентов с СД второго типа, показано наличие ассоциации повышенного уровня гликированного гемоглобина и снижение памяти [62]. E. van den Berg et al. также указывают на связь уровня гликированного гемоглобина и степени когнитивного снижения [63]. Среди факторов риска развития КН авторы указывают хроническую гипергликемию и эпизоды гипогликемии. Особая роль в развитии КН отводится инсулинорезистентности. Известно, что инсулин, проникая через ГЭБ, с помощью активного транспортного механизма связывается со своими рецепторами на нейронах и глиальных клетках. Он влияет на функции памяти путем модуляции высвобождения нейромедиаторов, а также участвует в нейрогенезе [64]. При инсулинорезистентности происходит как нарушение как поступления глюкозы через ГЭБ, так и инсулинстимулированного транспорта глюкозы в гиппокампе, а также его локальной секреции [65]. В настоящее время исследователями подчеркивается наличие связи между инсулинорезистентностью и нейродегенеративным процессом в головном мозге [66]. Также одной из причин КН может быть неэффективность контроля лечения. Адекватное лечение СД ассоциируется с улучшением нейропсихологического статуса пациентов [67].

### **Коррекция когнитивных нарушений**

#### ***Роль альфа1-адренорецепторов в развитии когнитивных нарушений***

В настоящее время все больше указывается на значимость норадренергической системы в когнитивном функционировании, а ее дисбаланс — в формировании когнитивных расстройств [68, 69]. В этой связи особая роль отводится 1-альфа-адренорецепторам ( $\alpha 1$ -АР).

Как известно, альфа-адренорецепторы относятся к надсемейству рецепторов G, связанных с белками (GPCR) наиболее важных клеточных поверхностных рецепторов. Они опосредуют действие катехоламинов на клеточном уровне и широко распространены в структурах головного мозга, обеспечивающих когнитивное функционирование. Различают альфа1- и альфа2-адренорецепторы, которые обладают повышенной чувствительностью и норадреналину, имеют низкий порог раздражения, при выделении необходимого количества медиатора возбуждаются альфа-адренорецепторы. Альфа1-АР имеют постсинаптическую локализацию, тогда как альфа 2-адренорецепторы — пре- и постсинаптическую локализацию. По своей структуре это мембранные белки и, взаимодействуя с G-белками, они выполняют регуляторную функцию. Среди них наиболее изучены Gs-белки и Gi-белки, ингибирующие аденилатциклазу. Однако  $\alpha 1$ -АР, вероятно, взаимодействуют с другим типом G-белков — Gq-белком, который активирует фосфолипазу C, катализирующую распад фосфолипидов мембран и, в частности, фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата до инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерина. Ранее установлено, что инозитол-1,4,5-трифосфат активирует выброс ионов кальция из эндоплазматического ретикулума, тем самым повышая его внутриклеточную концентрацию. Диацилглицерол связывается и стимулирует протеинкиназу C, которая повышает активность киназ, ответственных за образование фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата — субстрата

фосфолипазы С. С другой стороны, протеинкиназа С может участвовать в ингибировании гидролиза фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата фосфолипазой С, что приводит к падению концентрации инозитол-1,4,5-трифосфата и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция. При дальнейшей стимуляции АР происходит увеличение поступления ионов кальция в клетку, при этом уже извне. Далее происходят транскрипция генов и модуляция других путей нейротрансдукции [70, 71].

В настоящее время активно обсуждается роль  $\alpha 1$ -АР в нарушении ауторегуляции головного мозга — одного из важных механизмов хорошего когнитивного функционирования. В последнее время появляются сведения о роли  $\alpha 1$ -АР в патогенезе нейродегенеративных процессов головного мозга и формировании деменции при БА. Предполагается, что активация  $\alpha 1$ -АР вызывает вазоконстрикцию, которая способствует накоплению  $\beta$ -амилоида в заинтересованных зонах [72]. Более того, исследования показали, что накопление амилоидных белков в сосудистой стенке может вызывать эндотелиальную дисфункцию, приводящую к уменьшению вазомоторной функции [73, 74].

В последнее время все чаще высказывается предположение о роли так называемых агонистических аутоантител к адренорецепторам (agAAB) как модуляторов патологии и исходов заболеваний с сосудистыми осложнениями. Патогенный потенциал циркулирующего agAAB уже продемонстрирован на животных моделях, а также в клинических исследованиях [75, 76]. Действуя на  $\alpha 1$ -АР, agAAB вызывают их стойкую активацию, что ведет к повреждениям в макро- и микроциркуляции головного мозга, значительному снижению кровотока в определенных его частях, таких как гиппокамп, а также существенно снижает плотность сосудов коры [77, 78]. В ранее проведенном исследовании Liao Y. H. et al. у пациентов с АГ были обнаружены agAAB в 25,3 % случаев и у 36,7 % у пациентов с рефрактерной АГ [79]. Предполагается, что

agAAB могут играть существенную роль в патогенезе деменции. Так, agAAB были обнаружены у 42–66 % пациентов, страдающих деменцией [80, 81]. Более того, при использовании у пациентов с деменцией метода иммуноадсорбции в течение четырехдневного курса были продемонстрированы положительные его эффекты. Иммуноадсорбция привела к длительной ликвидации agAAB, что сопровождалось снижением темпов когнитивного снижения по шкале MMSE, а также улучшением в поведенческой сфере в течение последующих 12–18 месяцев по сравнению с контрольной группой [82]. Однако во многом роль  $\alpha 1$ -АР в развитии КН требует дальнейшего изучения.

С учетом глобального значения роста БА и других видов деменции неуклонно ведется поиск препаратов, а также продолжается изучение механизмов уже имеющихся препаратов с позиции когнитивной протекции.

Препаратом, обладающим выраженным действием на  $\alpha 1$ -АР, является ницерголин (Сермион).

### **Ницерголин (Сермион)**

В последние годы увеличился интерес как исследователей, так и клиницистов к препаратам, относящимся к сосудистой группе патогенетической терапии КН. Ницерголин (Сермион) представляет собой полусинтетическое производное спорыньи, зарегистрирован в более чем 50 странах и используется более трех десятилетий для лечения когнитивных, аффективных и поведенческих расстройств. Препарат обладает высокой степенью сродства к  $\alpha 1$ -АР и несколько ниже рецепторам серотонина (HT1A и HT2A), дофаминовым (D2 и D1) и мускариновым рецепторам (M1 и M2).

Ницерголин, вводимый перорально, быстро и почти полностью абсорбируется из кишечника. Путем гидролиза образуется основной метаболит ницерголина: 1,6-диметил-8 $\beta$ -гидроксиметил-10 $\alpha$ -метоксиэрголин, а при деметилировании — 6-метил-8 $\beta$ -гидроксиметил-10 $\alpha$ -метоксиэрголин. Эта реакция катализируется в значительной

степени с помощью CYP2D 6 [83]. Препарат выводится в форме метаболитов: 80 % с мочой и до 20 % через желудочно-кишечный тракт.

Эффекты ницерголина (Сермион) при когнитивных нарушениях. Эффекты ницерголина многогранны. Препарат стимулирует холинергическую нейротрансмиссию как путем увеличения выделения ацетилхолина из терминалов холинергического нерва, так и путем селективного усиления фермента холин-ацетилтрансферазы, стимуляции фосфоинозитидного пути и протеинкиназы С, оказывает нейрозащитные и антиоксидантные свойства, антитромботическую активность путем ингибирования тромбоцитарной фосфолипазы, что препятствует агрегации тромбоцитов, улучшению метаболических и гемодинамических процессов в головном мозге [84, 85, 86, 87]. Гемодинамические эффекты препарата заключаются в расширении крупных кровеносных сосудов (артерий) вследствие снижения сопротивления периферических сосудов и увеличении объема артериального кровотока. В последующем появились новые данные о других эффектах данного препарата, что позволило рассмотреть его применение при разных формах деменции. Так, ряд исследователей предположили, что ницерголин может усиливать дофаминергический и норадренергический обмен в некоторых областях головного мозга и стимулирует путь фосфоинозида, а также увеличивает транслокацию фосфоинозитид-протеинкиназы С, препятствуя отложению  $\beta$ -амилоида [84, 88, 89]. В экспериментальных условиях были получены данные, свидетельствующие о том, что ницерголин ингибирует выполнение апоптотической программы в кортикальных нейронах, способствует защите нейронов от  $\beta$ -амилоидной токсичности. Эксперименты, проведенные в чистых культурах астроцитов, показали, что компонент нейропротекции опосредуется механизмом взаимодействия глиальных нейронов. Кондиционированная среда культивируемых астроцитов, обработанная ницерголином или другими

его метаболитами в течение 72–96 часов (собранных через 24 часа после отмены препарата), обладала нейропротективными свойствами и при переносе в культуры с  $\beta$ -амилоидом. В культивируемых астроцитах ницерголин увеличивал внутриклеточные уровни глиального нейротрофического фактора, которые, как известно, защищают нейроны от  $\beta$ -амилоидной токсичности [90]. В экспериментальном исследовании последних лет на модели БА у мышей было установлено, что в клетках гиппокампа мышей, обработанных ницерголином, уровни экспрессии генов апоптоза, воспалительных факторов были снижены, снижено накопление белка предшественника амилоида. Ницерголин ингибировал потерю нейронов и предотвращал КН через восстановление способности к обучению и памяти, улучшал нарушение моторики и когнитивную компетентность в клетках гиппокампа, воздействуя на сигнальный путь PI3K / АКТ. Эти результаты указывают на то, что ницерголин может быть эффективным лекарственным средством для клинического лечения пациентов с БА [91].

Препарат оказывает прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы — адренергическую, дофаминергическую и холинергическую, активируя которые, способствует оптимизации когнитивных процессов. Результаты мета-анализа 14 ранее проведенных клинических исследований по ницерголину свидетельствуют о положительных эффектах ницерголина на когнитивные функции и эмоциональную сферу у больных с когнитивными расстройствами различной тяжести как сосудистой, так и нейродегенеративной природы [92].

На сегодняшний день разработана концепция умеренных когнитивных расстройств (УКР), которые рассматривает с позиции ранней диагностики деменции, что придает им особую значимость. Ницерголин в экспериментальных исследованиях продемонстрировал хорошо выраженный антиамнестический эффект [93]. В клиническом исследовании было продемонстрировано

положительное влияние на когнитивные функции, и поведение пожилых пациентов с УКР и поведенческим расстройством [92]. В крупном исследовании с участием пациентов с цереброваскулярной болезнью установлена высокая эффективность Сермиона (30 мг три раза в сутки в течение четырех недель) в улучшении когнитивных функций [94]. Учитывая клиническую эффективность в достижении антиамнестической активности наряду с экспериментальными данными о наличии у ницерголина нейропротективных свойств, нельзя не учитывать возможности данного препарата при амнестических видах УКР [95].

*Показания и противопоказания к назначению ницерголина (Сермиона). В настоящее время препарат назначается при:*

- 1) острых и хронических церебральных метаболических и сосудистых нарушениях (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, в том числе транзиторной церебральной атаки);
- 2) снижении выраженности аффективных расстройств, вызванных церебральным инфарктом (таких как снижение умственной активности, невнимательность, нарушение современной памяти, депрессия);
- 3) лечении сосудистой деменции, для улучшения когнитивной функции и снижения тяжести этого заболевания;
- 4) лечении острых и хронических нарушений периферического кровообращения (таких как облитерирующее сосудистое заболевание конечностей).

Помимо эффектов ницерголина на структуры головного мозга, сообщается о пользе ницерголина при звоне в ушах и головокружении, при офтальмоголической патологии, венозном тромбозе, диабетической ретинопатии, старческой макулярной дегенерации, ишемическом отеке сосочков, хориоретинопатии и глаукоме в профилактике послеоперационного

тромбофлебита, болезни Паркинсона и доброкачественной гиперплазии предстательной железы [96].

Назначается препарат по 5–10 мг три раза в сутки или по 30 мг два раза в сутки длительно. В результате длительной терапии (не менее трех месяцев) наблюдается стойкое улучшение когнитивной функции и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией. При нарушениях периферического кровообращения Сермион назначают по 10 мг три раза в сутки также в течение длительного времени. Существует также инъекционная форма препарата в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций. Применяется внутримышечно по 2–4 мг два раза в сутки или внутривенно медленно 4–8 мг в 100 мл 0,9-процентного раствора натрия хлорида или 5–10-процентного декстрозы.

Противопоказан препарат при инфаркте миокарда, кровотечениях, выраженной брадикардии, нарушениях оргостатической регуляции, непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, в детском и подростковом возрасте до 18 лет, беременности и периоде лактации, а также при повышенной чувствительности к ницерголину и другим производным эрготамина.

*Вопросы безопасности ницерголина (Сермиона)*

Основные неблагоприятные эффекты при назначении ницерголина в основном связаны с центральной нервной системой, желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой системами.

Безопасность данного препарата активно изучалась в течение последних трех десятилетий. Группа по исследованию ницерголина сообщила о возникновении галлюцинаций, повышенной утомляемости, дисгевзии. Также сообщалось, что на фоне приема препарата повышается потоотделение, возникают расстройства сна, обмороки, ажитация, головокружение, повышение аппетита, диспепсические расстройства и др. [96, 97, 98]. Описанные реакции были охарактеризованы как

незначительные и преходящие, они не повлекли прекращения терапии. Помимо этого, имеется сообщение о случае стенокардии Принцметала у 56-летней пациентки с АГ и энтерэктомией КА в анамнезе. Отмена препарата была связана с улучшением симптомов стенокардии [99]. Помимо этого отчета, большинство эффектов по стороны сердечно-сосудистой системы, сообщаемых в связи с ницерголином, являются незначительными и временными и включают временное повышение АД, обморок, брадикардию и гипотонию [100, 101, 102]. Отмечается, что с осторожностью следует назначать при гиперурикемии, а также при сочетании с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм и (или) выведение мочевой кислоты. Наряду с приведенными, существуют исследования, доказывающие хорошую переносимость данного препарата в терапевтических дозах [103, 104, 105]. Тем не менее обсуждается вопрос безопасности данного препарата у пациентов старших возрастных групп. В исследовании 80-х годов прошлого века было показано, что у пациентов старше 65 лет (средний возраст 81,6 года) после проведения 15-дневного курса ницерголином внутримышечно отмечается не только общее увеличение минимального объема мозгового кровотока на 12,9%, максимального объема кровотока на 11,1%, но особенно важна при этом высокая однородность локального мозгового кровотока [102]. Однако в 2013 году Европейский комитет по лекарственным средствам рекомендовал ограничить использование лекарственных средств, содержащих производные спорыньи по причине повышенного риска фиброза (фиброз сердечного клапана, утолщение плевры) и эргодизма [105]. Напротив, мета-анализ Fioravanti M. показал, что риск любых нежелательных явлений на фоне терапии ницерголином был сопоставим с плацебо, тогда как риск серьезных нежелательных явлений, хоть и незначимо, но был несколько ниже в группе ницерголина [106]. Также отмечается, что, несмотря на то что он является про-

изводным спорыньи, в литературе нет сообщений, связывающих прием ницерголина с развитием эргодизма. Необходимо подчеркнуть: все клинические исследования по ницерголину зарегистрированы давно, и безопасность ницерголина оценивалась по сравнению с плацебо.

### Заключение

С учетом сочетания нескольких фармакологических эффектов данный препарат имеет несомненные перспективы дальнейшего применения при КН различной степени выраженности. Высокая эффективность препарата позволит снизить темпы когнитивного снижения и развития тяжелых форм КН. Анализ результатов исследований, посвященных изучению нежелательных эффектов, свидетельствует о безопасном профиле ницерголина (Сермиона), что имеет значение для длительной терапии.

### Список литературы

1. Prince M., Wimo A., Guerchet M., et al. World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends 2015. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
2. Yang M., Guo Y., Gong J. et al. Relationships between functional fitness and cognitive impairment in Chinese community-dwelling older adults: a cross-sectional study. // *BMJ*.— 2018.— Vol. 20.— № 8 (5): e 020695.
3. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. // *Lancet*.— 2017.— Vol. 390 (10100) — P. 1260–1344.
4. Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И., Горчакова Т. Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия. // *Вестн. РАМН*.— 2014.— Т. 69 (7–8).— С. 121–126.
5. Justin B. N., Turek M., Hakim A. M. Heart disease as a risk factor for dementia. // *Nat. Rev. Neurol*.— 2015.— Vol. 11 (11).— P. 651–657.
6. DeBette S., Markus H. S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. // *BMJ*.— 2010; 341: c3666.
7. Еремина Д. А. Динамика когнитивных функций больных ишемической болезнью сердца в процессе реабилитации после коронарного шунтирования: автореф. дис. ... канд. психолог. наук / Д. А. Еремина.— СПб. 2015.— 24 с.

8. Литвиненко М. А., Котов А. С., Романов С. В. и др. Нейрокогнитивный скрининг у пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающихся в хирургическом лечении. // *Альманах клинической медицины*.— 2015.— № 39.— С. 51–55.
9. Schievink S. H. J., van Boxtel M. P. J., Deckers K. et al. Cognitive changes in prevalent and incident cardiovascular disease: a 12-year follow-up in the Maastricht Aging Study (MAAS). // *Eur. Heart J*.— 2017.— Jul 22. doi: 10.1093/eurheartj/ehx365. [Epub ahead of print].
10. Waldstein S. R., Brown J. R., Maier K. J. et al. Diagnosis of hypertension and high blood pressure levels negatively affect cognitive function in older adults. // *Ann. Behav. Med*.— 2005.— Vol. 29 (3).— P. 174–180.
11. Armstrong J. J., Mitnitski A., Launer L. J. et al. Frailty in the Honolulu-Asia aging study: deficit accumulation in a male cohort followed to 90% mortality. // *J. Gerontology. Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*.— 2014.— Vol. 70 (1).— P. 125–131.
12. Safizabal C. L., Beiser A. S., Chouraki V. et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. // *New England J. Med*.— 2016.— Vol. 374 (6).— P. 523–532.
13. Alonso A., Knopman D. S., Gottesman R. F. et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). // *J. Am. Heart Assoc*.— 2017.— Vol. 6 (7): e006014.
14. Novak V., Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. // *Nat. Rev. Cardiol*.— 2010.— Vol. 7 (12).— P. 686–698.
15. Cherbuin N., Reglade-Meslin C., Kumar R. et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*.— 2009.— Vol. 28 (1).— P. 47–55.
16. Peters R., Beckett N., Forette F. et al. Vascular risk factors and cognitive function among 3763 participants in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): a cross-sectional analysis. // *Int. Psychogeriatr*.— 2009.— Vol. 21 (2).— P. 359–368.
17. Коваленко Е. А., Махнович Е. В., Боголепова А. Н. Роль артериального давления в формировании когнитивных нарушений. // *Медицинский алфавит*.— 2016.— Т. 1.— № 31.— С. 11–14.
18. Левин О. С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. // *Consilium medicum*.— 2009.— Т. 11.— № 2.— С. 55–61.
19. Hoffman L. B., Schmeidler J., Lesser G. T., et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. // *Neurology*.— 2009. Vol. 72 (20). P. 1720–1726.
20. Захаров В. В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. // *Нервные болезни*.— 2013.— № 3.— С. 16–21.
21. Левин О. С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диатогностические и терапевтические аспекты. // *Труд. пациент*.— 2011.— № 12.— С. 16–24.

22. Harkness K., Demers C. Screening for cognitive deficits using the Montreal cognitive assessment tool in outpatients  $\geq 65$  years of age with heart failure. // *Am. J. Cardiol.*— 2011.— Vol. 107.— P. 1203–1207.
23. Alagiakrishnan K., Mah D., Ahmed A. et al. Cognitive decline in heart failure. // *Heart failure reviews.*— 2016.— Vol. 21 (6).— P. 661–673.
24. Femminella G.D., Candido C., Conte M. et al. Cognitive Function and Heart Failure: The Role of the Adrenergic System. // *Recent Pat Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*— 2016.— Vol. 10 (1).— P. 40–49.
25. Haessler K.G., Laufs U., Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. // *Stroke.*— 2011.— Vol. 42 (10).— P. 2977–2982.
26. Pullicino P.M., McClure L.A., Howard V. J. et al. Identifying a high stroke risk subgroup in individuals with heart failure. // *J. Stroke and Cerebrovascular Diseases.*— 2013.— Vol. 22 (5).— P. 620–626.
27. Hwang, S.Y., Kim J. S. An examination of the association of cognitive functioning, adherence to sodium restriction and Na/K ratios in Korean heart failure patients. // *J. Clin. Nursing.*— 2016.— Vol. 25 (11–12).— P. 1766–1776.
28. Howell E. H., Senapati A., Hsieh E. et al. Medication self-management skills and cognitive impairment in older adults hospitalized for heart failure: A cross-sectional study. // *SAGE Open Med.*— 2017.— Vol. 23 (5): 2050312117700301. doi: 10.1177/2050312117700301. eCollection 2017.
29. Jefferson A. L., Himali J. J., Beiser A. S., et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. // *Circulation.*— 2010.— Vol. 122 (7).— P. 690–697.
30. Stanek K. M., Gunstad J., Paul R. H., et al. Longitudinal cognitive performance in older adults with cardiovascular disease: evidence for improvement in heart failure. // *J Cardiovasc Nurs.*— 2009.— Vol. 24 (3).— P. 192–197.
31. Woltz P. Health-related Quality of Life and Mortality in Incident Heart Failure from the Cardiovascular Health Study (CHS). // *University of Maryland, Baltimore, 2014.* <https://pqdtopen.proquest.com/doc/1548329261.html?FMT=AL>.
32. Cohen M. B., Mather P. J. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment. // *Am. J. Geriatr. Cardiol.*— 2007.— Vol. 16 (3).— P. 171–174.
33. Cannon J. A., Moffitt P., Perez-Moreno A. C. et al. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. // *J. Card. Fail.*— 2017.— Vol. 23 (6).— P. 464–475.
34. Боголепова А. Н. Проблемы медикаментозной терапии больных с когнитивными нарушениями. // *Consilium Medicum.*— 2012.— Т. 14.— № 2.— С. 27–31.
35. Almeida O. P., Garrido G. J., Etherton-Beer C. et al. Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease. // *Eur. J. Heart Fail.*— 2013.— Vol. 15 (8).— P. 850–858.
36. Halling A., Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. // *Eur. J. Gen. Pract.*— 2006.— Vol. 12 (3).— P. 114–119.
37. Sierra S., Ramos M. C., Molina P. et al. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. // *J. Alzheimers. Dis.*— 2011.— Vol. 23.— P. 307–318.
38. Melinda C. Power, Weuve J., Sharrett R. et al. Gottesman. Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary. // *Nat. Rev. Neurol.*— 2015.— Vol. 11 (4).— P. 220–229.
39. Lin Q., Huang W. Q., Ma Q. L. et al. Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospitalized patients: a cross-sectional study. // *Medicine.* 2017; 96 (39): e7682.
40. Humpel C. Chronic mild cerebrovascular dysfunction as a cause for Alzheimer's disease? // *Exp Gerontol.*— 2011. Vol. 146 (4).— P. 225–232.
41. Farr S. A., Yamada K. A., Butterfield D. A. et al. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. // *Endocrinol.*— 2008.— Vol. 149 (5).— P. 2628–2636.
42. Деревнина Е. С., Акимова Н. С., Мартынович Т. В. и др. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. // *Анналы аритмологии.*— 2013.— Т. 10.— № 2.— С. 87–94.
43. Hui D. S., Morley J. E., Mikolajczak P. C. et al. Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. // *Am. Heart J.*— 2015.— Vol. 169 (4).— P. 448–456.
44. Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M. et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. // *J. Am. Col. Cardiol.*— 2013.— Vol. 62 (21).— P. 1990–1997.
45. Chen L. Y., Lopez F. L., Gottesman R. F. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline — the role of subclinical cerebral infarcts. // *Stroke.*— 2014.— Vol. 45 (9).— P. 2568–2574.
46. Thacker E. L., McKnight B., Psaty B. M. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. // *Neurology.*— 2013.— Vol. 81 (2).— P. 119–125.
47. Kalantarian S., Ruskin J. N. Atrial fibrillation and cognitive. // *Cardiology clinics.*— 2016.— Vol. 34 (2).— P. 279–285.
48. Puccio D., Novo G., Baiamonte V. et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? // *Minerva Cardioangiol.*— 2009.— Vol. 57 (2).— P. 143–150.
49. Hotta R., Shimada H., Makizako H. et al. Cigarette smoking and cognitive health in elderly Japanese. // *Am. J. Health Behavior.*— 2015.— Vol. 39 (3).— P. 294–300.
50. Mons U., Schöttker B., Müller H. et al. History of lifetime smoking, smoking cessation and cognitive function in the elderly population. // *Eur. J. Epidemiol.*— 2013.— Vol. 28, Issue 10.— P. 823–831.
51. Majidi A., Kamari F., Vafaei M. S. et al. Revisiting nicotine's role in the ageing brain and cognitive impairment. // *Rev Neurosci.*— 2017.— Vol. 28 (7).— P. 767–781.
52. Demars M. P., Morishita H. Cortical parvalbumin and somatostatin GABA neurons express distinct endogenous modulators of nicotinic acetylcholine receptors. // *Cortical Molecular Brain.*— 2014.— Vol. 7.— P. 75–79.
53. Vangkilde S., Bundesen C., Coull J. T. Prompt but inefficient: nicotine differentially modulates discrete components of attention. // *Psychopharmacology.*— 2011.— Vol. 218 (4).— P. 667–680.
54. Chamberlain S. R., Odlaug B. L., Schreiber L. R. N. et al. Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults. // *Am. J. Addictions.*— 2012.— Vol. 21.— S. 14–19.
55. Barnes D. E., Haight T. J., Mehta K. M. et al. Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study. // *Am. J. Epidemiol.*— 2010.— Vol. 171 (3).— P. 292–302.
56. Kaarin J. Anstey Chwee von Sanden Agus Salim Richard O'Kearney. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. // *Am. J. Epidemiology.*— 2007.— Vol. 166 (4).— P. 367–378.
57. Rundek T., Della-Morte D., Gardener H. et al. Relationship between carotid arterial properties and cerebral white matter hyperintensities. // *Neurology.*— 2017.— Vol. 88 (21).— P. 2036–2042.
58. Moroni F., Ammirati E., Rocca M. A. et al. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities. // *Int J Cardiol Heart Vasc.*— 2018.— Vol. 19.— P. 63–69.
59. Markus H. S., King A., Shipley M. et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. // *Lancet Neurol.*— 2010.— Vol. 9 (7).— P. 663–671.
60. Mathiesen E. B., Waterloo K., Joakimsen O. et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. // *Neurology.*— 2004.— Vol. 62 (5).— P. 695–701.
61. Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Barbarash O. L. Impact of low and moderate carotid stenoses on neurophysiological status of patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. // *Frontiers in Neurology.*— 2012.— Vol. 3.— P. 1–5.
62. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H. C., Williamson J. D. et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32 (2).— P. 221–226.
63. Van den Berg E., Kessels R. P., Kappelle L. J. et al. Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants. // *Drugs Today (Barc).*— 2006.— Vol. 42 (11).— P. 741–754.
64. Laron Z. Insulin and the brain. // *Arch. Physiol. Biochem.*— 2009.— Vol. 115.— P. 112–116.
65. Emmanuel Y., Cochlin L. E., Tyler D. J. et al. Human hippocampal energy metabolism is

- impaired during cognitive activity in a lipid infusion model of insulin resistance. // *Brain Behav.*— 2013.— Vol. 3 (2).— P. 134–144.
66. Williamson R., McNeilly A., Sutherland C. Insulin resistance in the brain: an old-age or new-age problem? // *Biochem. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 84 (6).— P. 737–745.
  67. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356 (18).— P. 184–1852.
  68. Gannon M. Che P., Chen Y. et al. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. // *Front. Neurosci.*— 2015.— V. 9 (220).— P. 1–12.
  69. Fitzgerald P. J. Noradrenaline transmission reducing drugs may protect against a broad range of diseases. // *Auton. Autacoid Pharmacol.*— 2015.— Vol. 34 (3–4).— P. 15–26.
  70. Kozisek M.E., Bylund D. B. Norepinephrine/Epinephrine. // *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 200.
  71. West A. E., Greenberg M. E. Neuronal activity-regulated gene transcription in synapse development and cognitive function. // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.— 2011.— Vol. 3 (6). doi:10.1101/cshperspect.a005744.
  72. Smith E. E., Greenberg S. M. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. // *Stroke*.— 2009.— Vol. 40 (7).— P. 2601–2606.
  73. Price JM, Sutton ET, Hellermann A, Thomas T. beta-Amyloid induces cerebrovascular endothelial dysfunction in the rat brain. *Neuro Res.* 1997; 19: 534–538.
  74. Gentile MT, Vecchione C, Maffei A, Aretini A, Marino G, Poulet R, Capobianco L, Selvetella G, Lembo G. Mechanisms of soluble beta-amyloid impairment of endothelial function. *J Biol Chem.* 2004; 279: 48135–48142. doi: 10.1074/jbc.M407358200.
  75. Wenzel K., Haase H., Wallukat G. et al. Potential functional relevance of  $\alpha$ 1-adrenergic receptor autoantibodies in refractory hypertension. // *PLoS One*.— 2008.— Vol. 3.— e3742.
  76. Zhou C. C., Zhang Y., Irani R. et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. // *Nat Med*.— 2008.— Vol. 14.— P. 855–62.
  77. Karczewski P., Pohlmann A., Wagenhaus B. et al. Antibodies to the  $\alpha$ 1-adrenergic receptor cause vascular impairments in rat brain as demonstrated by magnetic resonance angiography. // *PLoS One*.— 2012; 7 (7): e41602. doi:10.1371/journal.pone.0041602.
  78. Pohlmann A., Karczewski P., Ku M. C. et al. Cerebral blood volume estimation by ferumoxytol-enhanced steady-state MRI at 9.4 T reveals microvascular impact of  $\alpha$ 1-adrenergic receptor antibodies. // *NMR Biomed*.— 2014.— Vol. 27.— P. 1085–93.
  79. Liao Y. H., Wei Y. M., Wang M. et al. Autoantibodies against  $\text{AT}_1$ -receptor and  $\alpha$ 1-adrenergic receptor in patients with hypertension. // *Hypertens Res*.— 2002.— Vol. 25 (6).— P. 41–646.
  80. René Thyrián J., Hertel J., N Schulze L., et al. Prevalence and Determinants of Agonistic Autoantibodies Against  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptors in Patients Screened Positive for Dementia: Results from the Population-Based DelpHi-Study. // *J Alzheimers Dis*.— 2018. Jun 27. doi: 10.3233/JAD-171096. [Epub ahead of print].
  81. Karczewski P., Hempel P., Kunze R., Bimmler M. Agonistic Autoantibodies to the  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptor and the  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor in Alzheimer's and Vascular Dementia. // *Scand. J. Immunol.*— 2012.— Vol. 75 (5).— P. 524–530.
  82. Hempel P., Heinig B., Jerosch C. et al. Immunoabsorption of Agonistic Autoantibodies Against  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptors in Patients With Mild to Moderate Dementia. // *Ther Apher Dial*.— 2016.— Vol. 20 (5).— P. 523–529.
  83. Ezan E., Delestre L., Legendre S. et al. Immunoassays for the detection of nicergoline and its metabolites in human plasma. // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.— 2001.— Vol. 25 (1).— P. 123–130.
  84. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. // *Clinical Drug Investigation*.— 2008.— Vol. 28 (9).— P. 533–552.
  85. Atri A. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. // *The American Journal of Managed Care*.— 2011.— Vol. 17 (13).— S 346–S 355.
  86. Sorino M. A., Battaglia A., Pamparana F. et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. // *European Journal of Pharmacology*.— 1999.— Vol. 368 (2–3).— P. 285–290.
  87. Carfagna N., Rossi A. Nicergoline: biochemical studies on neuronal metabolism. // *Functional Neurology*.— 1989.— Vol. 4 (4).— P. 177–185.
  88. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. // *Cochrane Database Syst Rev*.— 2001.— (4): CD 003159.
  89. 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.— Vol. 109 (3).— P. 487–497.
  90. Caraci F., Chisari M., Frasca G. et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against beta-amyloid toxicity. // *Brain Res*.— 2005.— Vol. 1047 (1).— P. 30–37.
  91. Zang G., Fang L., Chen L., Wang C. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease. // *Mol Med Rep*.— 2018.— Vol. 17 (5).— P. 293–7300.
  92. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*.— 2001.— (4): CD 003159.
  93. Markesbery W. R. Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. // *Journal of Alzheimer's Disease*.— 2010.— Vol. 19 (1).— P. 221–228.
  94. Boulu P. Effects du Sermion sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. Analyse d'une population de 1 048 patients, a terrain vasculaire, suivis pendant 6 mois. // *Tempo medical*.— 1990; 397: 24–27.
  95. Saletu B., Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. // *Biomed Res Int*.— 2014: 610103. DOI: 10.1155/2014/610103.
  96. Nicergoline Cooperative Study Group (1990). A double-blind randomised study of two ergot-derivatives in mild to moderate dementia. // *Current Therapeutic Research*.— 1990, 48: 597–612.
  97. Kugler J.E., Meurer-Krull B.C. Electroencephalographic and psychometric measurements during treatment of cerebral insufficiency with nicergoline and dihydroergotamine mesilate. // *Arzneimittel-Forschung*.— 1985.— Vol. 35 (12).— P. 1865–1870.
  98. Battaglia A., Bruni G., Ardia A., Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. // *Journal of the American Geriatrics Society*.— 1989.— Vol. 37 (4).— P. 295–302.
  99. Tomcsányi J., Vecsey T., Tátrai T. Nicergoline — induced Prinzmetal angina. 'Heartache' instead of headache. *Orvosi Hetilap*.— 2004.— Vol. 145 (1).— P. 31–32.
  100. Felisati G., Battaglia A., Papini M.G. et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. // *Clinical Drug Investigation*.— 2002.— Vol. 22 (11).— P. 731–740.
  101. Boismare F., Lefrancois J. Haemodynamic effects of nicergoline in man at rest and during exercise. // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*.— 1980.— Vol. 7 (2).— P. 105–112.
  102. Bès A., Orgogozo J., 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. // *European Journal of Neurology*.— 1999.— Vol. 6 (3).— P. 313–322.
  103. 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*.— 1995.— Vol. 117 (4).— P. 385–395.
  104. Herrmann W. M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*.— 1997.— Vol. 8 (1).— P. 9–17.
  105. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2018 Jul 27]. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001832.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1b).
  106. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. // *BMJ*.— 2014.— Vol. 4. (7): e005090. doi:10.1136/bmjopen-2014-005090.

