

NEW DRUGS

Nicergoline : A Drug for Dementia and Vertigo

Laddawal Phivthongngam

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Nicergoline is a semisynthetic ergoline derivative used for the treatment of cognitive impairment in various forms of dementia, including Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia, and vestibular imbalance, including vertigo and dizziness. Animal studies indicate that the drug is endowed with a board spectrum of actions on cellular and molecular mechanisms. The drug increases the regional cerebral flow, activates protein synthesis, enhances cholinergic and catecholaminergic neurotransmitter functions and improves age-related cognitive deficits, stimulates phosphoinositide turnover, modulates translocation of protein-kinase C (PKC) and PKC-mediated α -secretase processing of amyloid-precursor protein. It protects neurons from death induced by oxidative stress or apoptosis, and interacts with endogenous nerve growth factor-mediated processed, providing trophic support to cholinergic neurons. Significant improvement of cognitive symptoms and overall clinical conditions have been observed in a number of placebo-controlled clinical trials in mild to moderately demented patients. Moreover, the drug was shown to have a consistent positive effect on concurrent symptoms of vertigo and dizziness. Nicergoline was well tolerated in all clinical studies. The type, frequency and severity of adverse events were generally comparable with those observed in the placebo control groups.

Key words : nicergoline, dementia, vertigo, alzheimer's disease

Nicergoline : A Drug for Dementia and Vertigo

ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

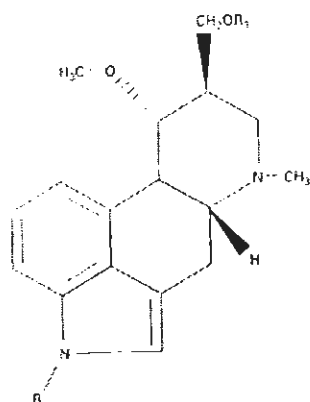
Nicergoline เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของอนุพันธ์เออร์โกลีน มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ dementia เช่น ในโรคอัลไซเมอร์ ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือด หรือภาวะสมองเสื่อมในหลายสาเหตุ เป็นต้น รวมทั้งใช้ในการรักษาภาวะ vestibular imbalance เช่น vertigo และ dizziness การศึกษาในสัตว์ทดลองชี้ให้เห็นว่ายามีกลไกการออกฤทธิ์ทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุล โดยมีผลเพิ่มการไหลเวียนของหลอดเลือดในสมอง กระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีน เพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาทของระบบประสาท cholinergic และ catecholamines ทำให้ภาวะ cognitive ในภาวะสูงอายุดีขึ้น กระตุ้น phosphoinositide turnover กระตุ้นการ translocation ของ protein-kinase C (PKC) และ กระบวนการสร้าง amyloid-precursor protein ผ่าน PKC nicergoline ยังสามารถป้องกันเส้นประสาทจากภาวะเครียดออกซิเดชันและ apoptosis และยังช่วยในการทำงานของระบบประสาท cholinergic ผ่านการเพิ่ม nerve growth factor การศึกษาทางคลินิกพบว่า nicergoline ให้ผลดีในผู้ป่วย dementia ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และยังมีผลดีในผู้ป่วย vertigo และ dizziness ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก

คำสำคัญ : nicergoline, dementia, vertigo, alzheimer's disease

Nicergoline เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของอนุพันธ์เออร์โกลิโน ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรกในปลายทศวรรษที่ 1960 มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการและอาการแสดงที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดทั้งในสมองและอวัยวะส่วนปลายที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรัง รวมทั้งที่มีอาการสมองเสื่อม (cerebrovascular insufficiency, senile หรือ presenile dementia, Parkinson's disease) เช่น อาการความจำและสมาธิบกพร่อง วิงเวียน อารมณ์หดหู่ ขาดความสนใจในตนเอง วงจรการหลับตื่นผิดปกติ การไม่ทราบสถานที่และเวลา มีเสียงดังในหู (tinnitus) การมองเห็นไม่ชัดเจน เป็นต้น¹⁻²

โครงสร้างทางเคมี

Nicergoline [8β-(5-bromonicotinoyl-hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-10α-methoxyergoline] เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของอนุพันธ์เออร์โกลิโน โครงสร้างทางเคมีดังรูป



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ nicergoline

กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์

1. ความสามารถในการจับกับ receptor

การทดลอง *in vitro* ในเนื้อเยื่อของสมองหนูพบว่า nicergoline มีความสามารถสูง (high affinity) ในการจับกับ α_1 -adrenergic และ

serotonin 5-HT_{1A} receptors โดยมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 0.2 และ 0.6 nmol/L ตามลำดับ สามารถจับกับ 5-HT₂ และ α_2 -adrenergic receptors ได้ระดับปานกลาง ขณะที่มีความสามารถต่ำจนถึงไม่สามารถจับกับ dopamine ทั้ง D₁ และ D₂ รวมทั้ง muscarinic receptors ได้³

2. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงและการหลั่งสารสื่อประสาท

2.1 monoamine turnover

จากการศึกษาผลของยา nicergoline ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับสารสื่อประสาท monoamine โดยวัดระดับของสารสื่อประสาทและเมตาโบไลต์ในบริเวณของสมอง การเปลี่ยนแปลงขึ้นกับขนาดของยา วิถีทางและระยะเวลาที่ให้ การให้ nicergoline ขนาด 20 mg/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในหนูขาวเพียงครั้งเดียว พบว่าสามารถเพิ่มระดับ 3-methoxy-4-hydroxy-sulphate phenylglycol ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ของ noradrenaline และ homovanillic acid ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ของ dopamine ใน cerebral cortex และ striatum โดยไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ serotonin⁴ การให้ nicergoline ขนาด 5 mg/kg ทางปากในหนูขาววันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 สัปดาห์ สามารถเพิ่ม dopamine turnover ในสมองส่วน mesolimbic โดยไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ noradrenaline และ serotonin⁴ ขณะที่การให้ยาในขนาด 25 mg/kg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 60 วันมีผลเพิ่มการเปลี่ยนแปลงทั้ง noradrenaline และ dopamine turnover³

2.2 Acetylcholine release

Nicergoline มีผลเพิ่มการหลั่งของ acetylcholine จากการศึกษาด้วยการทำ microdialysis ในหนูขาวที่ได้รับ nicergoline ทางปากในขนาด 5 mg/kg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าสามารถเพิ่มการหลั่ง acetylcholine ใน hippocampus ได้ ซึ่งชี้ให้เห็นถึงการเพิ่ม cholinergic transmission โดยการเพิ่มปริมาณของ

acetylcholine ที่พร้อมจะจับกับ postsynaptic hippocampal receptors จึงเป็นการเพิ่มการทำงานของระบบประสาท cholinergic นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ nicergoline เป็นระยะเวลานานยังช่วยให้ภาวะการลดลงตามอายุของการทำงานของเอนไซม์ choline acetyltransferase และจำนวนของ muscarinic receptors ในสมองหลายส่วนกลับสู่ภาวะปกติ⁶ ซึ่งผลดังกล่าวเป็นประโยชน์อย่างมากในการรักษาภาวะที่มีความบกพร่องของความจำ เช่น ใน Alzheimer's disease ซึ่งมีหลักฐานแน่นอนแล้วว่ามีการลดลงของการทำงานของ acetylcholine ทั้งใน cortex และ hippocampus

3. การยับยั้งเอนไซม์

acetylcholinesterase

Nicergoline มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลาย acetylcholine ใน synaptosomal fraction ของสมองหนูขาวที่ IC₅₀ เท่ากับ 0.47 mmol/L⁷ฤทธิ์การยับยั้งนี้มีความแรงเท่ากับ physostigmine แต่มีความแรงน้อยกว่า tacrine

4. ผลต่อระบบ signal transduction

4.1 Phosphoinositide pathway

หลายการศึกษาได้ชี้ให้เห็นว่า receptors ที่ทำงานโดยผ่าน phosphoinositide เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเสื่อมสภาพในการทำงานของสมองที่มีอายุมากและในโรคอัลไซเมอร์ โดยพบว่าระดับของ phosphoinositide ในสมองลดลงในภาวะดังกล่าว⁸⁻⁹ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า [³H] inositol triphosphate binding sites ลดลงอย่างมากในส่วน temporal cortex และ hippocampus ในสมองของ ผู้ป่วยอัลไซเมอร์¹⁰ และการให้ nicergoline ขนาด 5 mg/kg ทางปากวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 สัปดาห์ในหนู พบว่ามีผลเพิ่ม basal phosphoinositide turnover ใน cerebral cortex แต่ไม่มีผลเพิ่มใน striatum ร่วมกับการเพิ่มระดับของ inositol triphosphate ใน

cerebral cortex และเสริมฤทธิ์ของ agonist ที่ทำให้เกิดการสะสมของ [³H] inositol monophosphate ใน striatum¹¹

4.2 Protein Kinase C (PKC)

มีการศึกษาพบว่าระดับของ PKC α และ β ลดลงในหลายส่วนของสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ nicergoline และเมตาโบไลต์ มีผลชักนำให้เกิดการ translocation ของ PKC isoforms ในสมองส่วนต่างๆ เช่น striatum, hippocampus เป็นต้น¹²

4.3 ระดับเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ในสมอง

ในสมอง nitric oxide (NO) มีบทบาทในการควบคุมระบบไหลเวียน ทำให้หลอดเลือดขยายตัว การไหลเวียนดีขึ้น และควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาทในสมอง การทดลองโดยใช้ maze model ในหนูขาวซึ่งเป็นการทดสอบพฤติกรรมการเรียนรู้และความจำ พบว่าสารใดก็ตามที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ nNOS ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สังเคราะห์ NO ในสมองจะทำให้การเรียนรู้และความจำบกพร่อง ซึ่งชี้ให้เห็นว่า NO ในสมองมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความทรงจำ ดังนั้นการกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ NO เพิ่มขึ้นอาจมีประโยชน์ต่อภาวะผิดปกติของความจำ¹³

การศึกษา *in vitro* พบว่าการ expression ของ nNOS mRNA ใน caudate putamen nucleus และ cerebral cortex ของเส้นประสาทที่ได้จากหนูอายุ 24 เดือนจะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับหนูอายุ 3 เดือน การให้ nicergoline ขนาด 5 mg/kg/day เป็นเวลา 28 วัน สามารถช่วยเพิ่มการ expression ของ nNOS mRNA ในสมองทั้ง 2 ส่วนที่ลดลงในหนูสูงอายุกลับสู่ภาวะปกติ และยังสามารถเพิ่มการ expression ของ nNOS mRNA ในส่วนของ cerebral cortex บริเวณที่ไม่มีแตกต่างของการ expression ระหว่างหนูอายุมากและหนูอายุน้อย¹⁴

5. Amyloid precursor protein (APP) processing

กระบวนการ hydrolysis ของ phospho-inositide ที่ถูกกระตุ้นโดย protein kinase C และสารสื่อประสาทที่ทำงานผ่าน receptor/G-protein จะบกพร่องอย่างมากในสมองของผู้เป็นโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งเชื่อว่าส่งผลทำให้เกิดการสะสมของ β -amyloid และการสร้าง neurofibrillary tangle ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์¹⁵ เชื่อว่าการกระตุ้น protein kinase C จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ α -secretase ในกระบวนการสร้าง β -APP ส่งผลให้เกิดการเพิ่มการผลิตส่วนของ APP ที่ละลายน้ำได้ที่ไม่ใช่ amyloid (non-amyloidogenic N-terminal soluble fragment of APP derivatives; APPs) และในบางกรณีอาจเกิดร่วมกับการลดการสร้าง β -amyloid¹⁶

จากการศึกษาโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อ human neuroblastoma SH-SY5Y¹⁷ พบว่าการให้ nicergoline ความเข้มข้นระหว่าง 1-10 $\mu\text{mol/L}$ เป็นเวลา 2.5 ชั่วโมงแก่เซลล์ดังกล่าว มีผลเพิ่มการผลิต APPs derivatives ประมาณ 150-200% เหนือระดับปกติ ในขณะที่ aniracetam และ hydergine ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะสมองความจำบกพร่องไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว โดยผลของ nicergoline ดังกล่าวมีกลไกผ่านการ translocation ของ protein kinase C ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่า nicergoline อาจมีผลต่อกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ และจะเป็นประโยชน์อย่างมากในการทำให้การดำเนินโรคช้าลง

6. Neuroprotection

ฤทธิ์การป้องกันเส้นประสาทของ nicergoline ถูกศึกษาในหลายการทดลอง ในสัตว์ทดลองหลายพันธุ์และหลากหลายรูปแบบ^{1,18} การทดลองฤทธิ์ด้านการเกิด apoptosis ในเซลล์ pheochromocytoma ที่ถูกดึงเอา nerve growth factor ออก (NGF-differentiated PC12 cell

model) การขาด NGF จะทำให้เซลล์เกิดการตายถึง 80-85% ในลักษณะและรูปแบบของ apoptotic degeneration ซึ่งการตายดังกล่าวสามารถลดลงได้โดยการให้ nicergoline ในช่วงเวลาเดียวกับการดึงเอา NGF ออก โดยสามารถป้องกันการตายของเซลล์ได้ถึง 40-50% ที่ความเข้มข้นของยาระหว่าง 1-10 $\mu\text{mol/L}$ เชื่อว่ากลไกดังกล่าวอาจเนื่องมาจากการยับยั้ง lipid peroxidation และการออกฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของ nicergoline ถูกศึกษาอีกในหลายรูปแบบของการทดลองและให้ผลเป็นไปในทางเดียวกัน เช่น ยับยั้งการเกิดภาวะพิษโดย H_2O_2 ในเซลล์ประสาท B50¹⁹ (H_2O_2 -induced toxicity in B50 neuronal cells), ยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระใน neutrophils โดยสาร phorbol myristate²⁰ (phorbol myristate-induced free radical formation in neutrophils), ลดการตายของเซลล์ประสาทที่ชักนำโดย diethylmaleate²¹, nicergoline สามารถแก้ไขภาวะการลดลงของระดับ glutathione ในสมองส่วนต่างๆ ของหนูจากการชักนำด้วย haloperidol²² นอกจากนี้ยังพบว่า nicergoline ยังสามารถรักษาภาวะสมดุลของแคลเซียมได้²³

หลายๆ การศึกษาได้ชี้ให้เห็นว่า NGF มีบทบาทสำคัญในการคงอยู่ของเส้นประสาท cholinergic ในสมองส่วนหน้า หากเกิดความผิดปกติของกลไกการทำงานของ NGF ที่จะช่วยรักษาเส้นประสาท cholinergic จะทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ดังนั้นการเพิ่มการทำงานของ NGF ย่อมมีประโยชน์ในภาวะที่มีพยาธิสภาพหรือความผิดปกติของระบบประสาท cholinergic²⁴ การศึกษาของ Giardino L และคณะ²⁵ โดยให้ nicergoline 10 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 14 สัปดาห์ในหนูที่มีอายุและได้รับสาร colchicine ซึ่งเป็นพิษต่อสมอง พบว่ามีการเพิ่มระดับของ NGF ในสมองส่วนหน้า และ mRNA ของ choline acetyltransferase ซึ่งหมายความว่า ในภาวะที่เนื้อเยื่อสมองเสื่อม nicergoline กระตุ้นให้สมองสร้าง NGF และ acetylcholine เพิ่มขึ้น

7. การศึกษาด้านพฤติกรรม

Nicergoline สามารถแก้ไขภาวะความจำบกพร่องในรูปแบบของการทดลองในสัตว์ทดลองหลายชนิดและในคนสูงอายุ หรือที่มีภาวะความจำเสื่อม¹ นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ nicergoline 5 mg/kg ทางปากวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลานานยังช่วยรักษาไม่ให้ระดับ acetylcholine ลดลงในหนูอายุมากและช่วยให้ความทรงจำดีขึ้นจากการศึกษาโดยใช้ eight-arm radial maze performance²⁶ ซึ่งชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างฤทธิ์การเพิ่มภาวะความทรงจำและระดับของ acetylcholine การให้ nicergoline ยังมีผลลดความรุนแรงของอาการแสดงทางพฤติกรรมที่เกิดขึ้นในหนูอายุมากที่ทำ labyrinth unilateral lesion โดยประเมินจากอาการหนังตากระตุก (nystagmus) และ rotarod test²⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมและระบบประสาท GABA ในสมองของหนูที่ทำ hemilabyrinthectomy สัมพันธ์กับอายุของหนู ซึ่งหนูที่มีอายุมากจะมีอาการแสดงทางพฤติกรรม เช่น การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ การรักษาสมดุลของการทรงตัว ที่รุนแรงกว่า และมีความสามารถในการปรับตัวให้กลับสู่ภาวะปกติได้ยากและช้ากว่าหนูอายุน้อย การให้ nicergoline มีผลลดความรุนแรงของอาการแสดงออกทางพฤติกรรมในหนูอายุมาก และยังช่วยให้ glutamic acid decarboxylase mRNA expression กลับสู่ภาวะปกติ²⁸

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ nicergoline ในขนาดรักษาโดยการกิน ยาถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ มากกว่า 80% ยาถูกขับทางปัสสาวะ มีเพียง 10-20% ถูกขับทางอุจจาระ ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดภายใน 3 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15 ชั่วโมง¹ ยามี first-pass metabolism ประมาณ 81 และ 6% ของยาถูกเปลี่ยนเป็นสารเมตาโบไลต์ 10-methoxy-dihydrolysergol (MDL) และ 1-methyl-10-methoxy-dihydrolysergol (MMDL) ตามลำดับ²⁹ ความเข้มข้นของสารเมตาโบไลต์ทั้ง

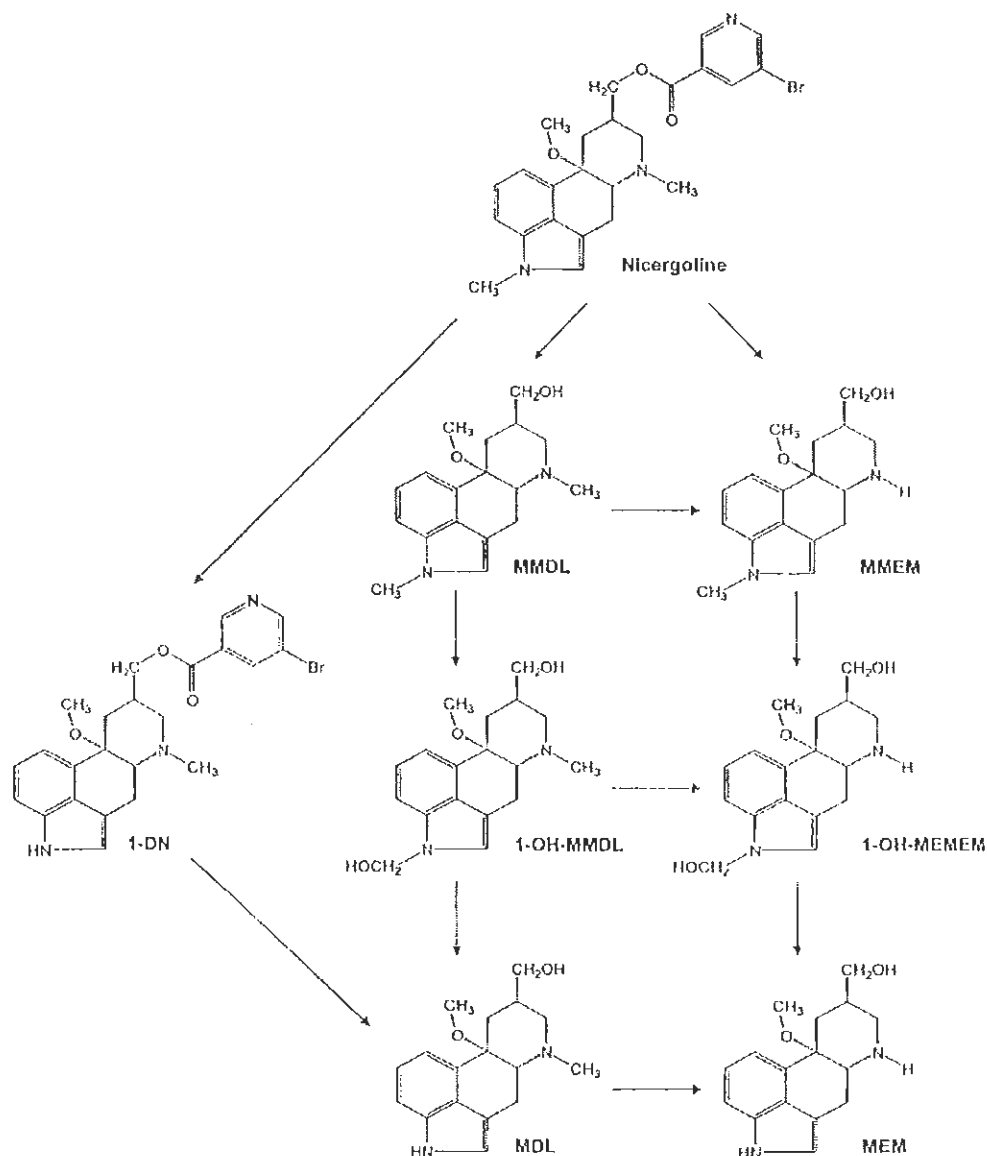
คู่ขึ้นสูงสุดภายใน 1 และ 4 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 13 และ 20 ชั่วโมงตามลำดับ ค่าปริมาตรการกระจายของยามากกว่า 105 ลิตร ยาถูกเมตาโบไลต์โดยกระบวนการ hydrolysis (ดังรูป 2) ได้เป็น MMDL แล้วถูก demethylation ต่อได้เป็น MDL ถูกขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ nicergoline อาจถูก demethylation ได้เป็น 1-demethyl-nicergoline (1-DN) ตามด้วยกระบวนการ hydrolysis ได้เป็น MDL ถูกขับออกทางปัสสาวะเช่นเดียวกัน

การศึกษาทางคลินิก

1. การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะความจำเสื่อม (dementia)

ภาวะความจำเสื่อมเป็นภาวะที่มีการสูญเสียหน้าที่การทำงานของสมองในส่วน cognitive การใช้วิจารณญาณ ความคิด (intellectual) ซึ่งอาจมีสาเหตุจากโรคต่างๆ เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคความจำเสื่อมจากหลอดเลือดในสมอง (vascular dementia) หรือจากหลายสาเหตุร่วมกัน (mixed dementia) โรคอัลไซเมอร์และโรคความจำเสื่อมจากโรคหลอดเลือดบ่อยครั้งที่เกิดร่วมกัน และภาวะของโรคหลอดเลือดก็อาจเป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์ได้ พยาธิสภาพของโรคเชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความบกพร่องของสารสื่อประสาท ภาวะพิษจากสาร glutamate การอักเสบของเส้นประสาท การลดการสร้าง NGF การเสื่อมสภาพของระบบประสาท cholinergic ความผิดปกติของphosphoinositide-protein kinase C pathway ความผิดปกติของการสะสมของ amyloid การขาดเลือด (infarction) เป็นต้น¹

จากการศึกษา meta analysis³⁰ ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความจำเสื่อมหรือมีความบกพร่องของ cognitive จากสาเหตุต่างๆ โดยทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled วัตถุประสงค์



รูปที่ 2 กระบวนการเปลี่ยนแปลงของ nicergoline ในคน สารที่เป็นเมตาโบไลต์หลักคือ 10-methoxy-dihydrolysergol (MDL) และ 1-methyl-10-methoxy-dihydrolysergol (MMDL) ซึ่งทั้งคู่ยังคงมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา¹

1-DN: 1-demethyl-nicergoline; 1-OH-MEMEM: 1-hydroxymethyl-8-hydroxymethyl-10 α -methoxy-ergoline; 1-OH-MMDL: 1-hydroxy-MMDL; MEM: 8-hydroxymethyl-10methoxy-ergoline; MEMEM: 1-methyl-8-hydroxymethyl-10 α -methoxy-ergoline

เพื่อประเมินประสิทธิภาพทางการรักษาของ nicergoline ตลอดจนประเมินความปลอดภัยและอาการข้างเคียง การวัดการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมโดยใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) ใน 7 การศึกษาครอบคลุมผู้ป่วยจำนวน 814 รายได้รับยาตั้งแต่ 2-12 เดือน การประเมินด้าน cognitive 3 การศึกษาใช้เครื่องมือ Mini-Mental State Examination (MMSE) score ในผู้ป่วยจำนวน 261 รายได้รับยานาน 3-12 เดือน และ 2 การศึกษาใช้เครื่องมือ Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ในผู้ป่วยจำนวน 342 รายได้รับยา 6-12 เดือน และการวัดความพึงพอใจโดยรวมทางคลินิกใน 6 การศึกษารวมผู้ป่วยจำนวน 857 ราย ได้รับยา 2-12 เดือน ทุกกรณีพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nicergoline ทำให้เกิดความพึงพอใจมากกว่า

1.1 การศึกษาเบื้องต้น

การศึกษาในช่วงแรกเป็นการศึกษาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม โดยการหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและผลที่เกิดขึ้น (dose-effect relationship)³¹ ในอาสาสมัครวัยทำงานและผู้สูงอายุ พบว่าขนาดที่เหมาะสมคือ 60 mg/day โดยแบ่งให้ครั้งละ 30 mg วันละ 2 ครั้ง

การศึกษาประสิทธิภาพของ nicergoline ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะความจำเสื่อมที่มีความรุนแรงของโรคระดับต่ำหรือปานกลาง จำนวน 315 คน³² เป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized ผู้ป่วยได้รับยา nicergoline ขนาด 60 mg/day เป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับยาหลอก ประเมินทางคลินิกโดยใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) พบว่าในช่วง 1 เดือนแรกผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มทั้งที่ได้รับยา nicergoline และยาหลอกมีอาการดีขึ้นแต่กลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นมากกว่า จนกระทั่ง 6 เดือนกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการที่ดีขึ้นมากกว่าอย่างเห็นได้ชัดและแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ

1.2 การศึกษาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

การศึกษาในสหรัฐอเมริกาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 50-85 ปี จำนวน 149 คน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ความรุนแรงระดับต่ำถึงปานกลางได้รับ nicergoline ขนาด 30 mg/day วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับการได้รับยาหลอก โดยใช้เครื่องมือในการวัด cognitive ตาม Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) และ Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)³³ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีภาวะอาการที่ดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อัตราการใช้ยาที่มีผลต่อจิตประสาท (psychotropic drugs) เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกันทั้ง 2 กลุ่ม คือ จาก 6 เป็น 22% ในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline และจาก 3 เป็น 19% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษาในยุโรป (multicentre European study)¹ ในผู้ป่วยจำนวน 346 รายได้รับ nicergoline ขนาดเท่ากัน เปรียบเทียบกับการได้รับยาหลอก เป็นเวลา 6 เดือน โดยใช้เครื่องมือในการวัดทั้ง ADAS-cog และ ADCS-CGIC พบว่าการประเมินโดยเครื่องมือ ADAS-cog กลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีภาวะที่ดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกทั้งการประเมินที่สิ้นสุดระยะเวลา 3 และ 6 เดือน ขณะที่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติเมื่อใช้เครื่องมือวัดแบบ ADCS-CGIC แต่จากการสังเกตทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา nicergoline สามารถดำเนินกิจกรรมในชีวิตประจำวันได้ดีกว่า เมื่อทำการศึกษาต่ออีก 6 เดือนโดยความสนใจของผู้ป่วยที่เข้าร่วมกันการศึกษาครั้งแรกจำนวน 1196 ราย โดยทั่วไปแล้วในระยะเวลาที่นานขึ้นผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีสภาวะที่แย่ลงเรื่อยๆ ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีความเสื่อมลงที่เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ nicergoline อัตราการใช้ psychotropic drugs ลดลงจาก 28 เป็น 18% ในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอัตราการใช้ยาจะเพิ่มขึ้นจาก 20 เป็น 41% นั่นหมายถึง nicergoline สามารถ

ช่วยชะลอการดำเนินของโรค และยังสามารถลดการใช้ psychotropic drugs ลงได้

1.3 การศึกษาในผู้ป่วยความจำเสื่อมจากโรคหลอดเลือด (vascular dementia)

Nicergoline ขนาด 30 mg/day สามารถรักษาอาการความจำเสื่อมในผู้ป่วย chronic cerebrovascular disorders ได้ผลดีและปลอดภัยโดยทำให้ cognitive function ดีขึ้นภายใน 2 เดือนของการรักษา³⁴

การศึกษาแบบ multicenter randomized double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย multi-infarct dementia³⁵ ตามเกณฑ์ของ DSM III อายุระหว่าง 55-85 ปี จำนวน 136 ราย เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ nicergoline ขนาด 30 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 6 เดือน โดยใช้เกณฑ์การประเมินเป็น 2 ระดับ คือ ในระดับที่ 1 (primary endpoints) ประเมินอาการทางคลินิกและภาวะการรับรู้ (cognitive performance) การติดตามประเมินอาการทางคลินิกโดยแพทย์ใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) ซึ่งจะเป็นการประเมินระบบต่างๆ ใน 5 ปัจจัย คือ ความผิดปกติทางด้าน cognitive ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล ภาวะการกระตุ้นทางอารมณ์ (affectivity) ภาวะการเหม่อลอยไม่ตอบสนอง (apathy) และความผิดปกติทางกาย การประเมิน cognitive โดยแพทย์โดยใช้ Mini-Mental State Examination (MMSE) score การประเมินในระดับที่ 2 (secondary endpoints) ประกอบด้วย 1) ประเมินอาการโดยรวมของผู้ป่วยโดยแพทย์ด้วย Clinical Global Impression (CGI), 2) ประเมินลักษณะท่าทางของผู้ป่วยโดยใช้ Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), 3) การประเมินพฤติกรรมของผู้ป่วยโดยญาติหรือผู้ดูแลโดยใช้ Blessed A (BL-A) Scale, 4) การประเมินโดยตัวผู้ป่วยเอง และ 5) การตรวจทางระบบประสาทภายหลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 6 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่

ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทั้งโดยใช้ SCAG, MMSE, CGI, BL-A scores

1.4 การศึกษาในผู้ป่วยความจำเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์และโรคหลอดเลือด

การศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled³⁶ ในผู้ป่วย senile dementia ชนิดที่เป็นโรคอัลไซเมอร์จำนวน 56 ราย และผู้ป่วย multi-infarct dementia จำนวน 56 ราย ได้รับยา nicergoline ขนาด 60 mg/day หรือยาหลอกเป็นเวลา 2 เดือน (แต่ละกลุ่ม n = 28) ประเมินในระดับแรกโดยใช้ CGI, MMSE, และ SCAG ประเมินในระดับที่สองโดยใช้ Nurse Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) และการตรวจ EEG การประเมินโดย CGI พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 ประเภทที่ได้รับ nicergoline ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก การประเมินตาม MMSE และ SCAG พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นตาม HAM-D แต่ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ และไม่พบความแตกต่างตามเกณฑ์ประเมินแบบ NOSIE ในทำนองเดียวกันการเปลี่ยนแปลงทาง EEG พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline และไม่พบความเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งชี้ให้เห็นว่ายา nicergoline ทำให้ผู้ป่วยมี cognitive และ alertness ดีขึ้น

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ หรือ multi-infarct dementia จำนวน 108 ราย³⁷ ได้รับยา nicergoline 60 mg/day เป็นเวลา 12 เดือนเปรียบเทียบกับยาหลอก ประเมินการรับรู้และพฤติกรรมด้วย MMSE, SCAG scale และ HAM-D หลังจาก 6 และ 12 เดือน พบว่า 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญโดยในกลุ่มที่ได้รับ nicergoline มีอาการที่ตึกกว่าและการดำเนินของโรคช้ากว่า

2. การศึกษาในผู้ป่วย vestibular disturbances

ภาวะสมดุลเป็นผลมาจากการทำงานร่วมกันของหลายระบบ เช่น การได้ยิน การเห็น การรับรู้ และ vestibular signal ซึ่งจะทำให้ร่างกายสามารถทรงตัวอยู่ในสภาวะต่างๆ ของการเคลื่อนไหว ภาวะความไม่สมดุลของการทรงตัว (dysequilibrium) สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุที่มีผลให้การทำงานของหน่วยเล็กๆ ในระบบที่ทำงานเกี่ยวกับการควบคุมภาวะสมดุลนี้ (balance system) เปลี่ยนแปลงไป รวมทั้งเมื่ออายุมากขึ้น การทำงานของระบบประสาทรับรู้เสียไปเรื่อยๆ จึงทำให้กระบวนการปรับตัวต่างๆ เสียไป อาการที่มักพบได้แก่ dizziness และ vertigo จากการศึกษาวิจัยพบว่า กลไกของการเกิดอาการดังกล่าวเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายตัวร่วมกับกระบวนการเกิดพฤติกรรม ยาที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเรียนรู้และความจำเช่น corticotrophin และ N-methyl-D-aspartate receptor agonists สามารถช่วยให้ vestibular compensation ดีขึ้น ดังนั้นจึงเชื่อว่ายาใดก็ตามที่ให้ผลดีในต่อกระบวนการ cognitive ยานั้นก็น่าจะสามารถแก้ไขภาวะไม่สมดุลนี้ได้ เช่น nicergoline

การศึกษา Italian multicenter study ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 45-85 ปีที่มีอาการ dizziness จำนวน 2,396 คน³⁸ เพื่อศึกษาผลของ nicergoline ขนาด 30 mg/day (ครั้งละ 10 mg วันละ 3 ครั้ง) เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา nicergoline จะมี dizziness score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การประเมินภาพรวม (overall assessment) โดยแพทย์พบว่าอาการดีขึ้น 88.1% และประเมินผู้ป่วยพบว่าอาการดีขึ้น 95.5% และผู้ป่วย 65 คนในจำนวนทั้งหมด แสดงอาการข้างเคียงจากการใช้ยา nicergoline ซึ่งเป็นอาการเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ

การศึกษาแบบ prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group³⁹ ในผู้ป่วยนอกอายุระหว่าง 50-85 ปี ที่มีอาการแสดงของ balance disorders จำนวน 89 คน ได้รับยา nicergoline ขนาด 60 mg/day (30 mg วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 3 เดือน ติดตามผู้ป่วยทุกเดือนเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาด้วย Dizziness Assessment Rating Scale (DARS) ซึ่งเป็นการประเมินความรุนแรงของโรค โดยดูจากอาการแสดงดังตารางที่ 1, Dizziness Handicap Inventory (DHI) เป็นการประเมินอาการแสดงทางด้านกายภาพ อารมณ์และการทำงาน และ static posturography เป็นการดูการทรงตัว ติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาโดยสังเกตอาการข้างเคียง การเปลี่ยนแปลงของค่าทางเคมีของเลือดและสารต่างๆ ในเลือด พบว่าคะแนน DARS และ DHI ในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline ลดต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การวัดทาง static posturography พบประสิทธิภาพทางการรักษาของยา nicergoline ดีกว่ายาหลอกอย่างเห็นได้ชัดเจน ขณะที่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์

การได้รับยา nicergoline ในขนาดต่ำกว่า 90 mg/day ผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี หากให้ยาในขนาดที่สูงกว่านั้น อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงตามขนาดของยาโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ อาการที่พบ เช่น ความดันโลหิตต่ำ มึนงง คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ง่วงนอนและนอนไม่หลับ ปัสสาวะบ่อย กรดยูริกในเลือดสูง จากการศึกษาทางคลินิกในหลายงานวิจัย³⁵⁻³⁹ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยรวมที่มากกว่า 0.5% ดังแสดงในตารางที่ 2 ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง

ตารางที่ 1 รายละเอียดการประเมินและเกณฑ์การให้คะแนน Dizziness Assessment Rating Scale (DARS)³⁹

Dysequilibrium (standing)
Dysequilibrium (walking)
Dizziness (now)
Dizziness (past week)
Feeling confused or disoriented
Global impression (physician)
Global impression (patient)
Score: 0 = none; 1 = very mild; 2 = mild; 3 = mild to moderate; 4 = moderate;
5 = moderate to severe; 6 = severe

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น $\geq 0.5\%$ จากการใช้ยา nicergoline 60 มก./วันเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะความจำเสื่อม³⁵⁻³⁹

ผลข้างเคียง	Nicergoline	Placebo
Vertigo	1.3	1.0
Diarrhoea	0.9	0.7
Headache	0.8	0.5
Confusion	0.8	0.6
Constipation	0.7	0.3
Vasodilation	0.6	0.1
Vomiting	0.6	0
Convulsion	0.5	0
Hostility	0.3	0.6
Agitation	0.3	0.9
Somnolence	0.3	0.6
Heart failure	0.2	0.6

ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา

เนื่องจาก nicergoline มีผลทำให้ความดันโลหิตต่ำและเพิ่มระดับกรดยูริกในเลือด ดังนั้นจึงอาจเพิ่มฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิต และควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง หรือมีประวัติโรคเก๊าท์ และ/หรือกำลังรักษาด้วยยาที่มีผลกับเมตาบอลิซึมและการกำจัดกรดยูริก ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงหรือพิษของ nicergoline ต่อทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ในหญิงมีครรภ์

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก ขนาดและวิธีการใช้ยา

Nicergoline มีที่ใช้ในการรักษาโรค dementia, vertigo, tinnitus และ dizziness ยารับประทานมีขนาด 10 และ 30 มิลลิกรัม โดยในการรักษาภาวะ vertigo, tinnitus และ dizziness ให้ยารับประทานวันละ 30 มิลลิกรัมโดยแบ่งให้ครั้งละ 10 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง และขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาภาวะ dementia โดยแบ่งให้ครั้งละ 60 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Dr* 2000; 14:267-87.
2. Felisati G, Pignataro O, Di Girolamo A, et al. Nicergoline in the treatment of dizziness in elderly patients. A review. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; Suppl. 9:163-70.
3. Moretti A, Carfagna N, Caccia C, et al. Neurochemical effects of ergoline derivatives. In: Heidrich H, editor. Proof of therapeutic effectiveness of nootropic and vasoactive drug. Berlin:Springer-Varlag, 1986:103-10.
4. Moretti A, Carfagna N, Caccia C, Carpentieri M. Effect of ergolines on neurotransmitter systems in the rat brain. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988; 294:33-45.
5. Carfagna N, Di Clemente A, Cavanus S, et al. Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. *Neurosci Lett* 1995; 197:195-8.
6. Ogawa N, Asanuma M, Hirata H, et al. Cholinergic deficits in aged rat brain are corrected with nicergoline. *Arch Gerontol Geriatr* 1993; 16:103-10.
7. Matsuoka Y, Fukushima T, Iwata H, et al. Inhibitory action of nicergoline and its metabolites on acetylcholinesterases activity in rats and mouse brain. In: Nagatsu T, editor. Basic, clinical and therapeutical aspects of Alzheimer's and Parkinson's disease. New York (NY): Plenum Press, 1990:415-9.
8. Stokes CE, Gillon KR, Hawthorne JN. Free and total lipid myo-inositol concentrations decrease with age in human brain. *Biochim Biophys Acta* 1983; 753:136-8.
9. Stokes CE, Hawthorne JN. Reduced phosphoinositide concentrations in anterior temporal cortex of Alzheimer-diseased brains. *J Neurochem* 1987; 48:1018-21.
10. Young LT, Kish SJ, Li PP, Warsh JJ. Decreased brain [3H]inositol 1,4,5-trisphosphate binding in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1988; 94:198-202.
11. Carfagna N, Cavanus S, Damiani D, et al. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. *Neurosci Lett* 1996; 209:189-92.
12. Caputi A, Di Luca M, Pastorino L, et al. Nicergoline and its metabolic induce translocation of PKC isoforms in selective rat brain areas. *Neurosci Res Commun* 1998; 23:159-67.
13. Bohme GA, Bon C, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 1991; 199:379-81.
14. Giardino L, Zanni M, Pozza M, et al. Nitric oxide synthase mRNA regulation by nicergoline treatment in the brain of old rats. In: Korczyn AD, editor. Proceedings of 4th Congress of the European Society for Clinical Neuropharmacology: 1997 Dec 1-4; Eilat. Bologna: Monduzzi Editore, 45-9.
15. Cowburn RF, Fowler CJ, O'Neill C. Neurotransmitter receptor/G-protein mediated signal transduction in Alzheimer's disease brain. *Neurodegeneration* 1996; 5:483-8.
16. Racchi M, Solano DC, Sironi M, Govoni S. Activity of alpha-secretase as the common final effector of protein kinase C-dependent and -independent modulation of amyloid precursor protein metabolism. *Neurochem* 1999; 72:2464-70.
17. Cedazo-Minguez A, Bonecchi L, Winblad B, et al. Nicergoline stimulates protein kinase C mediated alpha-secretase

- processing of the amyloid precursor protein in cultured human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurochem Int* 1999; 35:307-15.
18. Flynn BL, Ranno AE. Pharmacologic management of Alzheimer disease, Part II: Antioxidants, antihypertensives, and ergolid derivatives. *Ann Pharmacother* 1999; 33:188-97.
19. Iwata E, Miyazaki I, Asanuma M, Iida A, Ogawa N. Protective effects of nicergoline against hydrogen peroxide toxicity in rat neuronal cell line. *Neurosci Lett* 1998; 251:49-52.
20. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K, Hirai S. Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats. *Neurosci Lett* 1998; 248:68-72.
21. Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F, Carfagna N, Post C, Canonico PL. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. *Eur J Pharmacol* 1999; 368:285-90.
22. Vairetti M, Feletti F, Battaglia A, et al. Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. *Eur J Pharmacol* 1999; 367:67-72.
23. Takahashi K, Akaike N. Nicergoline inhibits T-type Ca^{2+} channels in rat isolated hippocampal CA1 pyramidal neurones. *Br J Pharmacol* 1990; 100:705-10.
24. Lad SP, Neet KE, Mufson EJ. Nerve growth factor: structure, function and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2:315-34.
25. 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; 109:487-97.
26. 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; 43:305-11.
27. Rampello L, Drago F. Nicergoline facilitates vestibular compensation in aged male rats with unilateral labyrinthectomy. *Neurosci Lett* 1999; 267:93-6.
28. 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; 929:76-86.
29. Chen P, Tian Z, Digenis GA, Tai HH. Enzyme immunoassay of two nicergoline metabolites, 10 α -methoxy-9, 10-dihydrolysergol (MDL) and 1-methyl-10 α -methoxy-9, 10-dihydrolysergol (MMDL). *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 92:315-28.
30. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4:CD003159
31. Pricheps LS, John ER, Ferris H, et al. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging* 1994; 1:85-90.
32. Battaglia A, Bruni G, Ardia A, Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:295-302.
33. Crook TH. Nicergoline in the treatment of probable Alzheimer's disease: Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sciences* 1997; 150(Suppl):18.
34. Hadjiev DI, Yancheva ST, Raychev IR, Nikolova GS. Clinical trial on the efficacy of nicergoline in patients with chronic cerebrovascular disorders. *New Trends Clin Neuropharmacol* Vol VII n. 4/93.
35. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:9-17.
36. 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; 117:385-95.
37. Nappi G, Bono G, Merlo G, et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia. *Clin Drug Invest* 1997; 13:308-16.
38. Pignataro O, Felisati G, Battaglia A, et al. Nicergoline in the treatment of central dizziness results of an Italian multicenter study. XIV World Congress of otorhinolaryngology head and neck surgery, Marid, 11-16 june 1999.
39. Felisati G, Battaglia A, Papini MG, et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients. *Clin Drug Invest* 2002; 22:731-40.