

УДК 615.21:616.858-008.6-08

ТРУФАНОВ Е.А.

Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет», кафедра неврологии и нейрохирургии

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМАНТАДИНА У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Обзорная статья

Резюме. Целью нашего исследования являлось изучение современных представлений об использовании амантадина при лечении болезни Паркинсона.

Для написания литературного обзора использовались ресурсы PubMed (1991–2012 гг.) и UpToDate (2011 г.). На сегодняшний день амантадин является самым эффективным лекарственным препаратом, применяющимся для лечения леводопа-индуцированной дискинезии у больных с болезнью Паркинсона. Амантадин может быть рассмотрен в качестве препарата выбора при монотерапии болезни Паркинсона на ранних стадиях. Лекарственный препарат амантадин оказывает противопаркинсонический эффект и хорошо сочетается с любыми другими противопаркинсоническими препаратами (усиливая их противопаркинсоническое действие) на поздних стадиях болезни Паркинсона. В связи с комплексным воздействием на болезнь Паркинсона (противопаркинсонический эффект + лечение дискинезий) использование амантадина получило широкое распространение в странах Европейского союза и Северной Америки (США, Канада). ПК-Мерц является единственным амантадином, представленным в двух формах выпуска — инфузионной и таблетированной.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, амантадина сульфат, ПК-Мерц.

Введение

Двигательные и недвигательные симптомы болезни Паркинсона нарастают по мере прогрессирования заболевания, что приводит к значительной инвалидизации больных с болезнью Паркинсона [16]. Значительный вклад в развитие инвалидизации больных с болезнью Паркинсона вносят индуцированные лечением двигательные осложнения (дискинезия) [23].

Несмотря на то что болезнь Паркинсона по-прежнему неизлечима, большое количество методов лечения могут использоваться для лечения симптомов болезни Паркинсона и улучшения качества жизни пациентов. [19]. В настоящее время рекомендуются комплексные терапевтические подходы к лечению больных с болезнью Паркинсона [15, 27].

Одним из лекарственных препаратов, которые применяются при болезни Паркинсона, является амантадин. Изначально амантадин применялся как противовирусный препарат. В 1968 году был впервые обнаружен его противопаркинсонический эффект, и с этого времени амантадин применяется в качестве противопаркинсонического средства [17].

Данные многочисленных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных за последние 15 лет, указывают на то, что амантадин не только обладает противопаркинсоническим эффектом, но и является золотым стандартом лечения дискинезии [4, 5, 8, 13, 17, 21, 30].

Цель. Целью нашего исследования являлось изучение современных представлений об использовании амантадина при лечении болезни Паркинсона.

ПК-Мерц

Методы

Для написания литературного обзора использовались ресурсы PubMed (1991–2012 гг.) и UpToDate (2011 г.).

Результаты

Эффективность амантадина в лечении болезни Паркинсона

При лечении болезни Паркинсона амантадин может использоваться как в качестве монотерапии на ранних стадиях заболевания, так и в комплексе с любыми другими противопаркинсоническими препаратами на более поздних стадиях болезни Паркинсона [15, 31].

Ряд исследователей указывают на то, что противопаркинсонический эффект амантадина может составлять до 50 % от эффекта препаратов леводопы. Даже при непродолжительном использовании амантадина отмечается уменьшение тяжести болезни Паркинсона по III и IV разделам шкалы UPDRS [5, 11, 28, 31].

Исследователи отмечают хороший противопаркинсонический эффект амантадина как при его использовании в качестве монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона, так и при совместном назначении амантадина и леводопы у более тяжелых больных с болезнью Паркинсона [31].

Амантадин не только обладает противопаркинсоническим эффектом, но и может существенно сокращать продолжительность и выраженность «off»-периодов у больных с болезнью Паркинсона [4].

Механизм действия амантадина подробно описан в научной работе «Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии» [1]. Автор этой работы дает подробный обзор патогенетических механизмов развития болезни Паркинсона и рассматривает роль амантадина (лекарственный препарат ПК-Мерц) в лечении болезни Паркинсона [1].

При болезни Паркинсона амантадин обычно назначается в дозировке 100 мг один раз в день; в случае недостаточного клинического эффекта через 1–2 недели дозировка повышается до 100 мг два раза в день и еще через 1–2 недели — до 100 мг три раза в день [7].

Используются две различные соли амантадина: амантадина сульфат (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорид. ПК-Мерц представлен в двух формах выпуска — инфузионной и таблетированной.

Как указано в Британском национальном формуляре, максимальная дозировка амантадина гидрохлорида при болезни Паркинсона составляет 400 мг в сутки [7]. В то же время ряд ученых указывают на хорошую переносимость и возможность применения амантадина сульфата (ПК-Мерц) в дозировке 600 мг в сутки [9].

Имеются некоторые различия в фармакодинамических свойствах при использовании ПК-Мерца и амантадина гидрохлорида. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) имеет более плавное возрастание и уменьшение концентрации действующего вещества (рис. 1).

Этими фармакокинетическими различиями обусловлена существенная разница в частоте возникновения побочных эффектов [1].

Немецкие ученые проводили исследование с использованием внутривенной формы ПК-Мерц (амантадина сульфат) в дозировке 200 мг (500 мл). Внутривенная форма амантадина сульфата (ПК-Мерц) показала себя высокоэффективным и быстродействующим методом лечения осложнений болезни Паркинсона [9].

Нейропротективный эффект амантадина

Имеются данные американских исследователей о потенциальном нейропротективном эффекте амантадина. В группе больных с болезнью Паркинсона, получавших амантадин (250 человек), выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, которые не получали этот препарат (586 человек). Более длительная выживаемость больных с болезнью Паркинсона, получавших амантадин, может быть связана с его нейропротективным эффектом [10]. Дальнейшие исследования в этой области необходимы.

Лечение дискинезии

Леводопа-индуцированной дискинезией называют произвольные движения, которые обычно возникают на фоне длительного лечения леводопой. Термин «дискинезия» применяется к любым гиперкинезам, таким как хорей, баллизм, дистония, тик или миоклонус. Наиболее распространенным видом леводопа-индуцированной дискинезии является хорей [27].

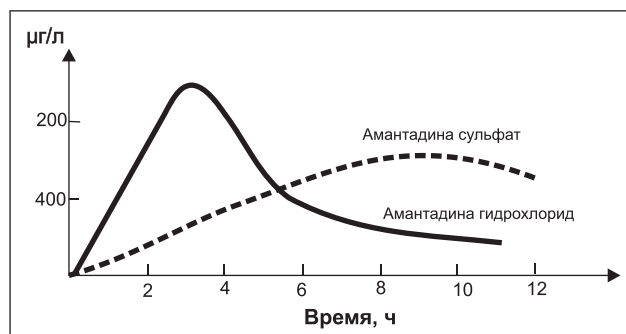


Рисунок 1. На схеме показаны изменения концентраций амантадина сульфата (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорида в плазме после однократного приема 100 мг препарата (Bundesanzeiger, 1994)

ПК-Мерц

Дискинезия является одним из самых существенных двигательных осложнений противопаркинсонических препаратов (леводопы), которая в ряде случаев значительно ухудшает качество жизни больных с болезнью Паркинсона [5, 24, 27]. Снижение дозировок леводопы приводит к уменьшению дискинезии и в то же время к нарастанию двигательных симптомов паркинсонизма и увеличению «off»-периодов, что еще больше ухудшает состояние больных с болезнью Паркинсона [5, 27].

Индукцированная леводопой дискинезия развивается у трети больных в течение первых 2 лет лечения леводопой и больше чем у половины больных после 5 лет лечения [2, 24].

Ранний возраст начала болезни Паркинсона, тяжелое течение заболевания и высокие дозировки леводопы повышают риск развития леводопа-индуцированной дискинезии. Риск развития леводопа-индуцированных дискинезий также зависит от длительности терапии и, возможно, от каких-то до сих пор не известных факторов [27].

Существует два вида лечения дискинезии: медикаментозное и нейрохирургическое (DBS — глубокая стимуляция базальных ганглиев) [25]. В связи с большим количеством ограничений при использовании глубокой стимуляции базальных ганглиев (сложность нейрохирургической операции, отсутствие достаточного количества подготовленных нейрохирургов), очень высокой стоимостью операции, ограничениями по возрасту, другими противопоказаниями (деменция, гемблинг), риском послеоперационных осложнений нейрохирургическое лечение используется редко (менее 3 % случаев).

Золотым стандартом лечения дискинезии является использование лекарственного препарата амантадина [4, 5, 8, 13, 17, 21, 30].

Множество независимых друг от друга рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных за последние 15 лет в США, Австрии, Италии, Японии, Новой Зеландии, Бразилии и других странах, подтвердили значительную эффективность амантадина сульфата при лечении дискинезии у больных с болезнью Паркинсона [4, 5, 8, 13, 17, 21, 30]. При этом амантадин не только уменьшает выраженность дискинезии [4, 5, 8, 13, 17, 21, 30], но также значительно сокращает ее продолжительность в течение дня, что способствует уменьшению двигательной инвалидизации больных с болезнью Паркинсона [8].

В практических параметрах, посвященных лечению болезни Паркинсона у больных с наличием двигательных флюктуаций и дискинезии, разработанных Подкомитетом по стандартам качества Американской академии неврологии, амантадин упоминается как единственный

эффективный лекарственный препарат, применяющийся для лечения дискинезии [25].

В клиническом руководстве по диагностике и лечению болезни Паркинсона Национального института здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) также указывается на эффективность амантадина в лечении дискинезии [22].

Уже через 15 дней после начала приема амантадина сульфата наблюдается снижение дискинезии на 45 % (по шкале дискинезии UPDRS) [17], а прекращение приема амантадина сульфата приводит к усилению дискинезии [17, 21].

При замене амантадина на плацебо отмечалось увеличение количества баллов по 32-й и 33-й шкалам UPDRS (продолжительность дискинезии и инвалидизация вследствие дискинезии) на 50 % [21].

Мы не нашли ни одного исследования (с 1970 по 2012 год), в котором бы ставилась под сомнение эффективность амантадина сульфата в лечении леводопа-индуцированной дискинезии у больных с болезнью Паркинсона.

На основании имеющихся данных и результатов исследований Европейская федерация неврологических обществ и Европейский комитет общества экстрапирамидных заболеваний рекомендуют амантадин в качестве самого эффективного лекарственного препарата для лечения дискинезии у больных с болезнью Паркинсона [26].

Первоначальная терапия болезни Паркинсона

По мнению ряда авторов, амантадина сульфат (ПК-Мерц) может рассматриваться как препарат выбора при первоначальной терапии болезни Паркинсона [28, 31].

Ряд исследователей отмечают хороший противопаркинсонический эффект амантадина сульфата (ПК-Мерц) при монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона [31].

Клиническое руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона Национального института здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) указывает, что амантадин может использоваться в качестве противопаркинсонического препарата на ранних стадиях болезни Паркинсона [22].

Другие аспекты использования амантадина

Как известно, частым осложнением болезни Паркинсона является депрессия, и многие больные болезнью Паркинсона вынуждены принимать антидепрессанты на протяжении длительного периода времени. Ряд исследований показал эффективность амантадина в лечении сексуальной дисфункции, вызванной использованием антидепрессантов [12, 29].

Исследования по использованию амантадина в качестве лекарственного препарата для лечения хронической

ПК-Мерц

усталости у больных с болезнью Паркинсона не проводились, однако имеются многочисленные данные об эффективности амантадина при лечении хронической усталости у больных с другими неврологическими заболеваниями, например, у больных с рассеянным склерозом [3, 6, 14]. Дальнейшие исследования в этой области целесообразны.

Имеются лимитированные данные об эффективности небольших дозировок амантадина при синдроме дефицита внимания и гиперактивности [18].

Переносимость ПК-Мерца

ПК-Мерц хорошо сочетается с любыми другими противопаркинсоническими препаратами, а также с антидепрессантами (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и атипичными нейролептиками. Следует отметить, что серьезные побочные эффекты при применении амантадина сульфата возникают очень редко и в подавляющем большинстве случаев не требуют отмены препарата [5, 7, 15].

Выводы

1. На сегодняшний день группа амантадинов (ПК-Мерц, неомидантан) являются самыми эффективными лекарственными препаратами, применяющимися для лечения леводопа-индуцированных дискинезий у больных с болезнью Паркинсона.

2. ПК-Мерц рассматривается в качестве препарата выбора при монотерапии болезни Паркинсона на ранних стадиях болезни.

3. Имеются данные о том, что амантадин может сокращать продолжительность и выраженность «off»-периодов у больных с болезнью Паркинсона [4].

4. ПК-Мерц оказывает противопаркинсонический эффект и хорошо сочетается с любыми другими противопаркинсоническими препаратами (усиливая их противопаркинсоническое действие), что позволяет использовать ПК-Мерц в составе комбинированной терапии на поздних стадиях болезни Паркинсона.

5. В связи с комплексным воздействием на болезнь Паркинсона (противопаркинсонический эффект + лечение дискинезии) использование амантадина получило широкое распространение в странах Европейского союза и Северной Америки (США, Канада).

6. ПК-Мерц является единственным из амантадинов, представленным в двух формах выпуска — инфузионной и таблетированной. Это позволяет эффективно использовать его для профилактики и лечения осложнений, возникающих на фоне приема других противопаркинсонических препаратов.

Список литературы

1. Карабань И.Н. Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии / И.Н. Карабань // *Международный неврологический журнал*. — 2012. — № 2. — С. 143-149.
2. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's Disease who were treated with ropinirole or levodopa / O. Rascol, D.J. Brooks, A.D. Korczyn et al. // *The New England Journal of Medicine*. — 2000. — Vol. 342, № 20. — P. 1484-1491.
3. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis / Canadian Multiple Sclerosis Research Group // *Canadian Journal Neurological Sciences*. — 1987. — Vol. 14, № 3. — P. 273-278.
4. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's Disease / L. Verhagen Metman, P. Del Dotto, P. van den Munckhof et al. // *Neurology*. — 1998. — Vol. 50. — P. 1323-1326.
5. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's Disease: a randomized controlled trial / H. Sawada, T. Oeda, S. Kuno et al. // *PLoS ONE*. — 2010. — Vol. 5, № 12. — P. 1-7.
6. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis (Review) / E. Pucci, T.P. Branas, R. D'Amico et al. // *The Cochrane Collaboration*. — 2009. — P. 1-19.
7. Amantadine Hydrochloride / K. Mehta, J. Martin, I. Costello et al. // *British National Formulary*. — 2005. — № 49. — P. 251.
8. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / F.P. da Silva-Junior, P. Braga-Neto, F. Sueli Monte, V.M. de Bruin // *Parkinsonism & Related Disorders*. — 2005. — Vol. 11, № 7. — P. 449-452.
9. Amantadine sulphate in treating Parkinson's Disease: Clinical effects, psychometric tests and serum concentrations / M. Brenner, A. Haass, P. Jzcoobi, K. Schimrigk // *Journal of Neurology*. — 1989. — Vol. 236. — P. 153-156.
10. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's Disease / R.J. Uitti, A.H. Rajput, J.E. Ahlskog et al. // *Neurology*. — 1996. — Vol. 46, № 6. — P. 1551-1556.
11. Amantadine versus L-dopa and amantadine plus L-dopa / C. Fieschia, M. Nardinia, M. Casacchia et al. // *The Lancet*. — 1970. — Vol. 296, № 7664. — P. 154-155.
12. Balogh S. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with Amantadine / S. Balogh, S.E. Hendricks, J. Kang // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 1992. — Vol. 53, № 6. — P. 212-213.
13. Beneficial Effects of Amantadine on L-Dopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease / E. Luginger, G.K. Wenning, S. Bosch, W. Poewe // *Movement Disorders*. — 2000. — Vol. 15, № 5. — P. 873-878.
14. Cohen R.A. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis / R.A. Cohen, M. Fisher // *Archives of Neurology*. — 1989. — Vol. 46, № 6. — P. 676-680.
15. Crosby N.J. Amantadine in Parkinson's disease (Review) / N.J. Crosby, K. Deane, C.E. Clarke // *The Cochrane Collaboration*. — 2009. — P. 1-22.
16. Dubow J.S. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease / J.S. Dubow // *Disease-a-month*. — 2007. — № 53. — P. 265-274.
17. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease / A. Thomas, D. Iacono, A.L. Luciano et al. // *Journal*

ПК-Мерц

of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. — 2004. — Vol. 75. — P. 141-143.

18. *Hallowell E.M. Delivered From Distraction: Getting The Most Out Of Life With Attention Deficit Disorder / E.M. Hallowell, J.J. Ratey — USA: Ballantine Books, 2005. — 380 p.*

19. *Lang A.E. Management of Parkinson's Disease: An Evidence-Based Review / A.E. Lang, A. Lees // Movement Disorders. — 2002. — Vol. 17, Suppl. 4.*

20. *Lee C.S. Levodopa-induced dyskinesia: Mechanisms and management / C.S. Lee // British Columbia Medical Journal. — 2001. — Vol. 43, № 4. — P. 206-209.*

21. *Long-Term Antidyskinetic Efficacy of Amantadine in Parkinson's Disease / E. Wolf, K. Seppi, R. Katzenschlager et al. // Movement Disorders. — 2010. — Vol. 25, № 10. — P. 1357-1363.*

22. *Parkinson's disease Diagnosis and management in primary and secondary care / Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions // National Institute for Health and Clinical Excellence. — 2006. — № 35. — P. 1-45.*

23. *Poewe W. Clinical Measures of Progression in Parkinson's Disease / W. Poewe // Movement Disorders. — 2009. — Vol. 24, Suppl. 2. — P. S671-S676.*

24. *Poewe W.H. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study / W.H. Poewe, A.J. Lees, G.M. Stern // Neurology. — 1986. — Vol. 36, № 11. — P. 1528-1530.*

25. *Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of*

Neurology / R. Pahwa, S.A. Factor, K.E. Lyons et al. // Neurology. — 2006. — Vol. 66. — P. 983-996.

26. *Review of the Therapeutic Management of Parkinson's Disease. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society — European Section (MDS-ES). Part II: Late (Complicated) Parkinson's Disease. EFNS Task Force Article / M. Horstink, E. Tolosa, U. Bonuccelli et al. // European Journal of Neurology. — 2006. — Vol. 13. — P. 1186-1202.*

27. *Thanvi B. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. Review Article / B. Thanvi, N. Lo, T. Robinson // Postgraduate Medical Journal. — 2007. — Vol. 83. — P. 384-388.*

28. *The comparative value of amantadine and levodopa / V. Dallos, P. Stone, K. Heathfield, F. Allen // Postgraduate Medical Journal. — 1972. — Vol. 48. — P. 354-358.*

29. *The Effect of Amantadine on Clomipramine Induced Sexual Dysfunction in Male Rats / S.D. Sheshadri, S. Satyanarayana, K.K. Eswar et al. // Oman Medical Journal. — 2011. — Vol. 26, № 6. — P. 404-409.*

30. *The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study / B.J. Snow, L. Macdonald, D. Mcauley, W. Wallis // Clinical Neuropharmacology. — 2000. — Vol. 23, № 2. — P. 82-85.*

31. *Zeldowicz L.R. Long-term therapy of Parkinson's disease with amantadine, alone and combined with levodopa / L.R. Zeldowicz, J. Huberman // Canadian Medical Association Journal. — 1973. — Vol. 109. — P. 588-593.*

Получено 11.06.12 □

Труфанов Є.А.

Державна установа «Луганський державний медичний університет», кафедра неврології і нейрохірургії

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ АМАНТАДИНУ У ХВОРИХ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА Оглядова стаття

Резюме. Метою нашого дослідження було вивчення сучасних уявлень про використання амантадину при лікуванні хвороби Паркінсона.

Для написання літературного огляду використовувалися ресурси PubMed (1991–2012 р.) і UpToDate (2011 р.).

На сьогодні амантадин є найефективнішим лікарським препаратом, що застосовується для лікування леводопа-індукованої дискінезії у хворих із хворобою Паркінсона. Амантадин може бути розглянутий як препарат вибору при монотерапії хвороби Паркінсона на ранніх стадіях. Лікарський препарат амантадин справляє протипаркінсонічний ефект і добре сполучається з будь-якими іншими протипаркінсонічними препаратами (підсилюючи їх протипаркінсонічну дію) на пізніх стадіях хвороби Паркінсона. У зв'язку з комплексним впливом на хворобу Паркінсона (протипаркінсонічний ефект + лікування дискінезій) використання амантадину набуло значного поширення у країнах Європейського союзу й Північної Америки (США, Канада). ПК-Мерц є єдиним амантадином, що має дві форми випуску — інфузійну і таблетовану.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, лікування, амантадину сульфат, ПК-Мерц.

Trufanov Ye.A.

State Institution «Lugansk State Medical University», Chair of Neurology and Neurosurgery, Lugansk, Ukraine

UP-TO-DATE ASPECTS OF AMANTADINE USE IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE Review Article

Summary. The objective of our research was to study the up-to-date aspects of amantadine use in patients with Parkinson disease.

For the literature review, the following databases were used: PubMed (1991–2012) and UpToDate (2011).

At present time amantadine is the most effective medication used to treatment of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson disease. Amantadine may be considered as agent of choice for monotherapy of Parkinson disease at early stage. Amantadine has antiparkinsonian effect and is well-combined with any other antiparkinsonian medications (increasing their antiparkinsonian effect) in patients with severe Parkinson disease. Due to the complex effects on Parkinson disease (antiparkinsonian effect + treatment of dyskinesia) the use of amantadine is widespread in countries of European Union and North America (USA, Canada). PK-Merz is the only amantadine with two pharmaceutical forms — infusion and pills.

Key words: Parkinson disease, treatment, amantadine sulfate, PK-Merz.

ПК-Мерц