

ВОЗМОЖНОСТИ АМАНТАДИНОВ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

В статье рассмотрены проблемы патогенеза и клинической роли когнитивного дефицита при экстрапирамидной патологии с точки зрения поиска оптимального лекарственного средства для его коррекции. Особенное внимание уделено возможностям применения с этой целью препаратов из группы амантадинов и, особенно, Неомидантана. Детально проанализированы механизмы действия и клинические возможности этого средства при болезни Паркинсона и возрастной экстрапирамидной недостаточности.

Ключевые слова: Экстрапирамидная патология, амантадины, Неомидантан

Сегодня болезнь Паркинсона (БП) рассматривается как одна из ведущих проблем клинической неврологии и гериатрии. Ее распространение в мире достигает 65—200 на 100 тыс. населения, причем проявляет четкую взаимосвязь с возрастом, увеличиваясь по мере старения [5, 8, 9, 22]. При этом выявляется прямая корреляция между наличием возрастной экстрапирамидной недостаточности (брадикинезии, тремора, мышечной ригидности) у лиц старческого возраста и последующим развитием паркинсонизма, что позволяет рассматривать упомянутую недостаточность как фактор риска развития заболевания [9, 11] и оценивать БП как характерную возраст-зависимую патологию [15].

Другой не менее значимой клинической проблемой неврологии и гериатрии является ослабление когнитивных функций, как правило, умеренно выраженное и не носящее характер динамического, прогрессирующего процесса. В то же время у определенной доли пожилых и старых людей развиваются более выраженные когнитивные расстройства, носящие характер прогрессивной множественной когнитивной недостаточности и отражающие гетерогенность когнитивных сдвигов с возрастом. Такая степень когнитивных расстройств получила название «мягкого когнитивного снижения» (*mild cognitive impairments*) или синдрома МКС [1, 4, 18], представляющего собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией и имеющего повышенный риск развития деменции в течение 3—5-летнего периода.

На первый план в клинической картине возрастной когнитивной дисфункции выходят мнестические нарушения, снижение уровня внимания, замедление темпов психических процессов. Когнитивные нарушения при этом, как правило, сочетаются с другими психическими сдвигами (эмоциональными, поведенческими) и неврологическими симптомами [13, 19].

В связи с вышесказанным вопрос о взаимосвязи (в патогенетическом и клиническом плане) экстрапирамидных и когнитивных расстройств и о значимости когнитивного дефицита в клинической картине БП приобретает особую актуальность.

Сегодня полинейротрансмиттерная недостаточность рассматривается как один из ведущих пато-

генетических механизмов БП и, одновременно, как фундамент процессов старения мозга [3, 14, 16], что определяется распространением нейродегенеративного процесса на такие ключевые для когнитивной сферы регионы ЦНС как голубое пятно, дорсальное ядро шва, медиобазальные отделы лобной коры (ядро Мейнерта) и др. Упомянутый процесс нейродегенерации у значительной части (20—30 %) пациентов с БП приводит к развитию деменции различной степени выраженности [12].

В то же время примерно у 50 % пациентов с БП без деменции выявляются определенные когнитивные нарушения уже на ранних стадиях заболевания (ослабление оперативной памяти, визуально-пространственных функций, способности к обучению и т. д.) [12, 23]. Чем старше возраст больных с БП, тем более вероятно развитие у них дементного процесса. Когнитивные нарушения и, тем более, деменция являются серьезным нейропсихиатрическим осложнением БП, существенно осложняющим патогенетическую терапию и социальную адаптацию таких больных.

Среди нейромедиаторных механизмов, ответственных за развитие экстрапирамидных и когнитивных нарушений можно выделить три основных компонента:

- 1) ослабление дофаминергической нейромедиации;
- 2) ослабление холинергической нейромедиации;
- 3) активация глутаматергической нейромедиации.

Если дофаминергическим механизмам как базовым в развитии БП, и холинергическим как ведущим в формировании когнитивных нарушений посвящено огромное количество публикаций и, соответственно, разработка проблем направленной дофамин- и холинергической фармакотерапии вылилась в создание и внедрение в клиническую практику десятков препаратов соответствующего типа действия, то роль глутамата в патогенезе упомянутых процессов стала интенсивно изучаться значительно позже.

Известно, что в ЦНС дофамин- и глутаматергические процессы находятся в антагонистических реципрокных взаимоотношениях. Дегенерация дофаминергических нейронов имеет своим следствием гиперактивацию глутамат-зависимых реакций и, в частности, опосредуемых через специфические *NMDA*-рецепторы [8]. Результатом активации упомянутых рецепторов и их тесной анатомо-функциональной связи с дофаминергическими нейронами является повышение внутриклеточного тока ионов Ca^{2+} , что запускает каскад дегенеративных реакций в нейроне — метаболическую дезинтеграцию, оксидативный стресс и апоптоз, приводящих, в итоге, к гибели клетки. Упомянутый комплекс патологических реакций получил название «эксайтотоксичность» (*excitotoxicity* — токсичность, развивающаяся при возбуждении) [17, 24]. Описанный феномен эксайтотоксичности во многом идентичен

механізмам нейродегенерації на почві «ішемічного каскада» в рамках інсульта либо дисциркуляторної енцефалопатії, котрий також в результаті приводить до розвитку нейродегенеративних процесів і грає важливу роль в генезі судинистої деменції [2]. Нарешті, гіперактивація глутаматергічної системи сприяє дальшому ослабленню холінергічної нейротрансмісії і усугубленню когнітивного дефіциту [20].

Таким образом, сьогодні неоспорима роль глутамат-залежної ексцитотоксичності в патогенезі як БП, так і хвороби Альцгеймера, судинистої і інших типів деменцій, і процесів нейродегенерації в цілому. Тому пошук препаратів з направленою антиглутаматергічною активністю, і зокрема антагоністів *NMDA*-рецепторів, став однією з найбільш актуальних задач нейрофармакології і клінічної медицини.

Результатом згаданого пошуку стало створення препаратів, отримавши назву амантадину, серед яких однією з найбільш відомих і популярних є Неоамидантан (амантадин гідрохлорид).

Неоамидантан є функціональним блокувальним агентом *NMDA*-рецепторів. При його дії досягається угнетення токсичних глутаматергічних ефектів в відношенні дофамінергічних нейронів стріатума, а блокада *NMDA*-залежних кальцієвих каналів в умовах гіперактивації впливає на глутамату передотворає надмірне проникнення кальцію в нейрони чорної речовини. Таким образом, Неоамидантан проявляє виражене нейропротекторне діє, впливаючи на ведучі механізми розвитку БП, а саме:

- а) безпосередньо — на глутаматергічні механізми;
- б) опосередковано — на дофамінергічні і холінергічні механізми [10].

Стимулююче дофамінергічне діє Неоамидантану є результатом угнетення глутаматергічної передачі і проявляється во всіх ланках синаптичного механізму: активація звільнення дофаміну з нейрональних депо, затримка зворотного захопту дофаміну з синаптичної щіли, а також стимуляція його рецепторного зв'язування [7].

Специфічність діє Неоамидантану при БП ґрунтується на його природному фізіологічному регулюванні балансу активності основних нейромедіаторних систем в базальних гангліях, порушення котрого є безпосереднім фактором розвитку клінічної симптоматики (і в тому числі когнітивних порушень) при БП. Саме такого типу засоби найбільш перспективні при застосуванні на ранніх стадіях БП в формі монотерапії, а на пізніх — як важливий компонент комплексного лікування.

Ефективність амантадинів в терапії БП підтверджена численними клінічними дослідженнями [8, 21, 25]. Встановлено, що ці препарати суттєво покращують якість життя у хворих з БП, а також збільшують тривалість їх життя, причому даний феномен не залежить від супутнього призначення L-ДОФА, т. є. присутності саме амантадину

як групі лікарських засобів. При цьому параметри ефективності лікування становлять 60—70 %, що є достатньо високим показником.

В той же час не менш перспективними виглядають можливості Неоамидантану як інструменту ефективного фармакологічного корекції когнітивних порушень при БП. Широко застосовувані в даному якості препарати з групи агоністів дофамінових рецепторів з патогенетичної точки зору мають більш вузький нейрофармакологічний спектр і к тому ж мають поруч достатньо серйозних побічних ефектів (в т. ч. здатність викликати психічні розлади, раптові приступи денної сонливості і т. д.), відсутні у Неоамидантану.

Нарешті, тільки амантадини впливають на всі три згадані нейромедіаторні механізми, лежачі в основі як екстрапірамідних, так і когнітивних розладів. Нейропротекторні ефекти Неоамидантану роблять його також цінним інструментом корекції ангионеврологічних розладів, лежачі в основі розвитку судинистого паркінсонізму, і у хворих з БП в поєднанні з порушеннями мозкового кровообігу, що часто спостерігається в похилому і старшому віці.

Сфера застосування Неоамидантану в межах БП і екстрапірамідної недостатності в цілому заслуговує серйозної переоцінки. Для цього цілком обґрунтовано проведення широкомасштабних клінічних досліджень з акцентом на розширення доказальної бази ефективності даного засоби в лікуванні поєднаних рухових і когнітивних порушень. Враховуючи нерешеність по суті цієї задачі, перспективи Неоамидантану з позицій його фармакологічних можливостей і спектра клінічної ефективності виглядають дуже багатообіцяюче.

Список літератури

1. Бачинська, Н. Ю. Синдром м'якого когнітивного зниження у осіб старшого віку / Н. Ю. Бачинська / Журнал НАМН України. — 2004. — Т. 10, № 3. — С. 555—562.
2. Бурчинський, С. Г. Ішемія головного мозку: можливості комплексної фармакологічної корекції / С. Г. Бурчинський // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, № 1. — С. 15—18.
3. Бурчинський, С. Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії / С. Г. Бурчинський // Рац. фармакотер. — 2010. — № 2. — С. 30—33.
4. Гаврилова С. І. Фармакотерапія хвороби Альцгеймера / С. І. Гаврилова. — М.: Пульс, 2003. — 320 с.
5. Голубев, В. Л. Хвороба Паркінсона і синдром паркінсонізму / Голубев В. Л., Левин Я. І., Вейн А. М. — М.: МЕДпресс, 1999. — 414 с.
6. Захаров, В. В. Деменція при хворобі Паркінсона / В. В. Захаров // Неврол. журнал. — 2006. — № 11, прилож. 1. — С. 13—18.
7. Карабань, І. Н. Патогенетичні основи медикаментозної терапії хвороби Паркінсона / І. Н. Карабань, Н. В. Карабань // Междунар. мед. журн. — 1998. — Т. 5, № 1. — С. 57—60.
8. Карабань, І. Н. Блокатори глутаматних рецепторів (Неоамидантан) в патогенетичній терапії хвороби Паркінсона і інших неврологічних захворювань / Карабань І. Н., Карабань Н. В., Карасевич Н. В. — Метод. рекомендації. — К., 2004. — 24 с.
9. Хвороба Паркінсона / [Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В., и др.] . — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
10. Кучеряну, В. Г. Влияние глутамата и антагонистов *NMDA*-рецепторов на экспериментальный паркинсонический синдром у крыс / В. Г. Кучеряну, Г. Н. Крыжановский // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2000. — Т. 130, № 7. — С. 20—23.

11. Маньковский, Н. Б. Сосудистый паркинсонизм / Маньковский Н. Б., Вайншток А. Б., Олейник Л. И. — К.: Здоров'я, 1982. — 208 с.
12. Матвієнко, Ю. О. Психіатричні прояви хвороби Паркінсона / Ю. О. Матвієнко // Медицина світу. — 2006, Т. XX, № 6. — С. 389—401.
13. Преображенская, И. С. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение / И. С. Преображенская, Н. Н. Яхно // Журнал Невропатол. психиат. — 2006. — Т. 106, № 11. — С. 33—38.
14. Стенкина, Д. А. Прогрессирование когнитивных расстройств при болезни Паркинсона / Д. А. Стенкина, В. В. Захаров // Клин. геронтол. — 2007. — Т. 13, № 8. — С. 55—59.
15. Фролькис, В. В. Возрастные предпосылки развития паркинсонизма / Фролькис В. В., Бурчинский С. Г., Рушкевич Ю. Е. // Журнал Невропатол. психиат. — 1988. — Т. 88, № 9. — С. 137—145.
16. Bohnen, N. I. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia / Bohnen N. I., Kaufer D. I., Hendrikson R. // J. Neurol. — 2006. — V. 253. — P. 242—247.
17. Chui, D. W. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death / D. W. Chui // Trends Neurosci. — 1995. — V. 18. — P. 58—60.
18. Davis, H. S. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review / H. S. Davis, K. Rockwood // Int. J. Geriatr. Psychiat. — 2004. — V. 19. — P. 313—319.
19. Farlow, M. R. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease / M. R. Farlow, J. L. Cummings // Amer. J. Med. — 2007. — V. 120. — P. 388—397.
20. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging / [Mark L. P., Prost R. W., Ulmer J. L. et al.] // Amer. J. Neuroradiol. — 2001. — V. 22. — P. 1813—1824.
21. Rajput A. et al. 18 month prospective study of amantadine for dopa-induced dyskinesias in idiopathic Parkinson's disease // Canad. J. Neurol. Sci. — 1997. — V. 24. — P. 23—26.
22. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Euro Parkinson Collaborative Study / [Rijk M. C., de Tzourio C., Breteler M. M. et al.] // J. Neurol., Neurosurg., Psychiat. — 1997. — V. 62. — P. 10—15.
23. Rippon, G. A. Dementia in Parkinson's disease / G. A. Rippon, K. S. Marder // Adv. Neurol. — 2005. — V. 96. — P. 95—113.
24. Rothman, S. M. Excitotoxicity and the NMDA-receptors / S. M. Rothman, J. W. Olney // Trends Neurosci. — 1987. — V. 10. — P. 299—302.
25. Satellitensymposium "Lebensverlaengerung durch Amantadin" im Rahmen des 2nd Congress of the European Society for Clinical Neuropharmacology. — Wuerzburg, 10.11.1995. — Wuerzburg, 1995.

Надійшла до редакції 11.03.2011 р.

С. Г. Бурчинський

ДУ «Інститут геронтології НАМН України» (м. Київ)

Можливості амантадинів у лікуванні когнітивного дефіциту при екстрапірамідній патології

В статті розглянуті проблеми патогенезу і клінічної ролі когнітивного дефіциту при екстрапірамідній патології з точки зору пошуку оптимального лікарського засобу для його корекції. Особливу увагу приділено можливостям застосування з цією метою препаратів з групи амантадинів, і зокрема Неомідантану. Детально проаналізовані механізми дії та клінічні можливості цього засобу при хворобі Паркінсона та віковій екстрапірамідній недостатності.

Ключові слова: екстрапірамідна патологія, амантадини, Неомідантан.

S. G. Burchinsky

Institute of Gerontology AMS Ukraine, SI (Kyiv)

Possibilities of amantadines in treatment of cognitive deficiency in extrapyramidal pathology

In the present paper the problems of pathogenesis and clinical role of cognitive deficiency in extrapyramidal pathology have been looked with the point of view of search of optimal drug for its correction. A main attention paid to possibilities of use with this purpose a drugs with the amantadines' group and, especially, Neomidantan. Mechanisms of action and clinical possibilities of this drug in Parkinson's disease and age-related extrapyramidal insufficiency have been analyzed in detail.

Key words: extrapyramidal pathology, amantadines, Neomidantan.