

И. В. Юров, канд. мед. наук

ЦПМСП № 4, городской кабинет по коррекции экстрапирамидных заболеваний,
Городская больница № 9 МСЧ Департамента морского флота Украины
(г. Мариуполь, Донецкая обл.)

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИД У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА В КОНТЕКСТЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В проведенной нами работе изучено действие препарата амантадина гидрохлорид (Неомидантан, производства «Олайнфарм», Латвия) у пациентов с болезнью Паркинсона разных возрастных групп и дебюта заболевания. Было обследовано 142 больных в Приазовье с 2008 по 2011 год. Всем этим пациентам было проведено клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка критериев эффективности специфической терапии (UPDRS, 1987). Результаты работы позволяют рекомендовать амантадина гидрохлорид (Неомидантан) пациентам с данной проблемой для уменьшения побочных эффектов дофаминергической заместительной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, шкала UPDRS, амантадина гидрохлорид.

Болезнь Паркинсона (БП) является неуклонно прогрессирующим хроническим заболеванием центральной нервной системы, в основе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов, определенную негативную роль играет дисбаланс ацетилхолина, глутамата, норадреналина и серотонина. Патоморфологически БП характеризуется избирательной гибелью нейронов черной субстанции, стадийным распространением и накоплением телец Леви (ольфакторная луковица и передние ольфакторные ядра, другие ядра ствола, черная субстанция, кора головного мозга), согласно гипотезе Н. Вгаака (2003). Белковым субстратом БП является альфа-синуклеин [1, 3—6, 8—13, 22]. Возрастающая за последнее десятилетие распространенность БП среди стареющего населения Украины заставляет задуматься о медико-социальном значении этой проблемы. Так, по данным официальной статистики Министерства здравоохранения, в Украине распространенность БП составляет более 133 случаев на 100 тыс. населения. Значимость БП обусловлена влиянием на качество жизни пациентов, трудоспособности, инвалидизацию [2, 4, 7]. *****

Целью данной работы явилось изучение влияния препарата амантадина гидрохлорид (Неомидантан, производства «Олайнфарм», Латвия) на течение БП у пациентов разного возраста и стажа заболевания для возможной оптимизации (снижения) суточной дозы препаратов леводопы.

Всем пациентам мы проводили клинико-неврологическое и нейропсихологическое исследование, мониторинг артериального давления, ЭКГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга. Для обработки полученных результатов применяли расчетные и табличные критерии Фишера — Снедекора для 12 степеней свободы выборок у данных больных, а также интеграл вероятности (функция Лапласа). Моделирование вели в Microsoft Excel, используя встроенную таблицу квазислучайных чисел.

С апреля 2008 в г. Мариуполе начал работу кабинет по коррекции экстрапирамидных нарушений. С этого времени нами было обследовано и взято на учет 185 больных в возрасте от 30 до 85 лет, ранее периодически наблюдавшихся по месту жительства у невролога и терапевта. Из них болезнь Паркинсона выявлена у 142 (76,76 %) больных в возрасте от 43 до 82 лет, эссенциальный тремор — 17 (9,19 %), эфедриновый паркинсонизм (действие метилфенилтетрагидропиридина) — 12 (6,49 %), сосудистый паркинсонизм — 11 (5,95 %), лекарственный (нейролептический)

паркинсонизм — у 3 (1,62 %) пациентов. В структуре когорты больных с болезнью Паркинсона мужчин — 78 (42,16 %), женщин — 107 (57,84 %); дрожательно-ригидная форма выявлена у 79 (42,70 %) пациентов, акинетико-ригидно-дрожательная форма — у 106 (57,30 %) больных.

При анализе проведенных ЭЭГ в 64 % регистрировалась низкоамплитудная ЭЭГ с доминирующим влиянием. На МРТ головного мозга у 35 % пациентов визуализировалась умеренная внутренняя гидроцефалия, у 73 % больных отмечена субатрофия коры полушарий головного мозга и мозжечка. Все пациенты ранее получали центральные М-холинолитики без учета длительности заболевания, возраста и коморбидного состояния; препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) назначались без учета титрования дозы.

При оценке неврологического статуса у этих больных мы пользовались клиническими диагностическими критериями Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (1992), критериями шкалы UPDRS (1987), модифицированной шкалой оценки стадии заболевания по Hoehn & Yahr [15]. У больных доминировал акинетико-ригидный — 61 % или дрожательно-ригидный — 39 % синдромы, отмечались феномен «on-off» — 24 %, дискинезии пика дозы — 19 %, тремор, резистентный к препаратам леводопы — 25 %, была снижена дневная активность — 43 %. За время динамического наблюдения с апреля 2008 пациенты с болезнью Паркинсона отказались или значительно уменьшили дозу приема циклодола, им адекватно подобрали дофаминергическую и заместительную терапию (АДР, леводопы) [14, 16, 17, 23—25, 28, 30]. Хотелось особо отметить назначение амантадина гидрохлорида у пациентов в возрастных группах до 50 лет и от 50 до 70 лет (в дебюте терапии), после 70 лет (как препарат второго ряда) для снижения суточной дозы препаратов леводопы и экономических затрат, направленных на покупку АДР.

Механизм действия препарата обусловлен стимуляцией высвобождения дофамина из нейрональных депо, повышением чувствительности рецепторов к дофамину, блокадой глутаматных NMDA-рецепторов, блокадой обратного захвата дофамина и норадреналина, торможением глутаматных кортико-стриатных влияний на холинергические нейроны [18—21, 26, 27, 29, 31—34]. Амантадина гидрохлорид (Неомидантан) назначали первые 10 дней в суточной дозе 100 мг утром, затем по 100 мг утром и после полудня. Анализ рекомендованной терапии и оценку динамики критериев шкалы UPDRS (1987) проводили с момента начала наблюдения за конкретным пациентом и через шесть месяцев лечения.

У пациентов всех трех возрастных групп мы адаптировали количественный и качественный прием назначенного лечения (по показаниям старались максимально уменьшить дозировку циклодола и выйти на минимальную эффективную суточную дозу препаратов леводопы, стремясь оптимизировать кратность приема и индивидуальную лекарственную нагрузку). Положительный

эффект комплексной терапии проявлялся виде регресса акинетико-ригидного синдрома, дискинезии пика дозы, постуральной нестабильности (проба Тевенера), улучшились процессы мышления, поведения, настроения (первая часть UPDRS), повседневная жизненная активность (вторая часть UPDRS), двигательная активность (третья часть UPDRS) (см. таблицу).

Динамика критериев шкалы UPDRS (1987) у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне оптимизации фармакотерапии

Количество пациентов с БП	Возрастные группы					
	40—50 лет		51—70 лет		старше 70 лет	
<i>n</i> = 142	<i>n</i> ₁ = 5		<i>n</i> ₂ = 51		<i>n</i> ₃ = 86	
Применяемые препараты	Время наблюдения					
	начало наблюдения	через 6 мес. лечения	начало наблюдения	через 6 мес. лечения	начало наблюдения	через 6 мес. лечения
Циклодол	5	0	38	18	64	37
Агонисты дофаминовых рецепторов	0	5	4	32	1	28
Препараты леводопы	0	1	28	43	37	49
Неомидантан	0	3	3	29	0	31
Шкала UPDRS*						
Части шкалы	Баллы					
I	4,29 ± 0,25	3,15±0,25	4,57 ± 0,35	3,31 ± 0,45	4,61 ± 0,35	3,38 ± 0,45
II	14,05 ± 0,52	10,12 ± 0,52	16,01 ± 0,85	11,11 ± 0,63	16,55 ± 0,85	12,90 ± 0,63
III	40,15 ± 2,07	31,19 ± 2,07	42,01 ± 2,07	32,03 ± 1,47	40,11 ± 2,51	33,05 ± 1,47

Примечание: * — оценку критериев шкалы UPDRS проводили у каждого пациента в начале наблюдения и через 6 месяцев лечения (*p* ≤ 0,5)

За счет сбалансированной дозы препаратов леводопы (акцент на применение агонистов дофаминовых рецепторов и амантадина гидрохлорида для отсрочки и эскалации темпов возрастания дозы леводопы) мы отметили у пациентов регресс дисфункции толстого кишечника, уменьшение проявлений дневной сонливости, моторных флюктуаций (истощение эффекта дозы леводопы), дискинезий пика дозы. Следует подчеркнуть, что несмотря на законодательно закрепленное государственное бюджетное обеспечение, только 28 % больных получало спецлечение, остальные были вынуждены покупать препараты самостоятельно. Все вышеизложенное побудило нас выступить с инициативой принятия программы регионального бюджетного финансирования препаратов терапии этих пациентов.

За время работы городского кабинета по коррекции экстрапирамидных заболеваний была создана база данных пациентов с болезнью (синдромом) Паркинсона, оптимизированы лечебные мероприятия (амбулаторное звено, стационарное наблюдение), выделены объективные причины недостаточной диагностики и лечения: инертность поведения пациентов (вплоть до отрицания любых медикаментозных назначений и визитов к доктору), маскировка диагноза в рубрикации церебрального атеросклероза и энцефалопатии и соответственно ошибочная тактика лечения, трудности транспортировки пациентов, крайне недостаточное бюджетное финансирование.

Применение амантадина гидрохлорида в комплексной терапии болезни Паркинсона позволило снизить суточную дозу препаратов леводопы и, соответственно, выраженность побочных явлений.

Список литературы

1. Бархатова, В. П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология / В. П. Бархатова. — М.: Медицина, 1988. — 175 с.
2. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / [Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др.] — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
3. Голубев, В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. — М.: МЕДпресс, 1999. — 415 с.
4. Карабань Н. В. Комплексна патогенетична терапія хвороби Паркінсона (клінічні, діагностичні, медико-соціальні аспекти) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Н. В. Карабань. — К., 2007. — 33 с.
5. Левин, О. С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция / О. С. Левин. В кн.: Экстрапирамидные расстройства : руководство по диагностике и лечению / ред.: В. Н. Шток, И. А. Иванова-Смоленская, О. С. Левин. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 125—151.
6. Эфроновский паркинсонизм / [Левин О. С., Федорова Н. В., Амосова Н. А., Шток В. Н.] // Неврол. журнал. — 2000. — № 2. — С. 8—15.
7. Маньковский, Н. Б. Особенности клинического течения и фармакотерапии болезни Паркинсона на разных этапах развития заболевания / Н. Б. Маньковский, Н. В. Карабань // Междунар. мед. журнал. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 47—51.
8. Шток, В. Н. Болезнь Паркинсона / В. Н. Шток, Н. В. Федорова. В кн.: Экстрапирамидные расстройства : руководство по диагностике и лечению / Ред. В. Н. Шток, И. А. Иванова-Смоленская, О. С. Левин. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 87—124.
9. Шток, В. Н. Лечение болезни Паркинсона / В. Н. Шток, Н. В. Федорова // Психиатрия и психофармакология. — 2000. — № 3. — С. 77—81.
10. Экстрапирамидные расстройства : руководство по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 600 с.
11. Arundinc, M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity / M. Arundinc, M. Tymianski // Cell Calcium. — 2003. — 34. — 325—337.

12. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / [Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2003; 24: 197—211.
13. Brooks, D. J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D. J. Brooks // *Ann. Neurol.* — 1998. — 44 (suppl. 1). — P. 10—18.
14. Brooks, D. J. Monitoring neuroprotection and restorative therapies in Parkinson's disease with PET / D. J. Brooks // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 2000. — 60. — P. 125—137.
15. Fahn, S. For the UPDRS Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale / S. Fahn, R. L. Elton. In: *Recent Developments in Parkinson's disease* / Eds S. Fahn, C. D. Marsden, D. Calne, M. Goldstein. — Florham Park, NJ: McMillan Healthcare Information, 1987. — P. 153—163.
16. Hartmann, A. Pathophysiology of Parkinson's disease / Hartmann A., Agid Y., Schapira A. // *Parkinsonian Disorders in Clinical Practice* / Eds. A. Schapira, A. Hartmann, Y. Agid. — Blackwell Publishing Ltd, 2009. — P. 1—10.
17. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / [Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1992. — 55. — P. 181—184.
18. Inzelberg, R. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease / Inzelberg R., Bonuccelli V., Schechtman E. // *Mov. Disord.* — 2006. — 21. — P. 1375—1379.
19. Jellinger, K. A. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain / K. A. Jellinger // *J. Neural. Transm.* — 2004 Oct; 111 (10—11). — P. 1219—1235.
20. Jenner, P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP treated primates / P. Jenner // *Ann. Neurol.* — 2000. — 47 (4 suppl. 1). — P. 90—99.
21. Langston, J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg / J. W. Langston // *Ibid.* — 2006. — 59. — P. 591—596.
22. De Lau, L. M. Epidemiology of Parkinson's disease / L. M. De Lau, M. M. Breteler // *Lancet Neurol.* — 2006. — 5. — P. 525—535.
23. Nutt, J. G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa / J. G. Nutt // *Mov. Disord.* — 2008. — 23 (suppl. 3). — P. S580—S584.
24. Obeso, J. A. Levodopa motor complications in Parkinson's disease / Obeso J. A., Olanow C. W., Nutt J. G. // *Trends Neurosci.* — 2000. — 23 (suppl.10). — P. S2—S7.
25. Olanow, C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines / Olanow C., Watts R., Roller W. // *Neurology.* — 2001. — V. 56 (suppl. 5). — P. 1—88.
26. Olanow, C. W. Neuroprotection for Parkinson's disease: prospects and promises / Olanow C. W., Schapira A. H., Agid Y. // *Ann. Neurol.* — 2003. — 53 (suppl. 3). — P. S1—S2.
27. Olanow C. W. Pathogenesis of cell death in Parkinson's disease / C. W. Olanow // *Mov. Disord.* — 2007: 22. — P. S335—S342.
28. Olanow, C. W. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease / Olanow C. W., Stern M. B., Sethi K. // *Neurology.* — 2009. — K 72, Ns 21 (suppl. 4). — P. S1—S136.
29. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease / [Pfeiffer R. F., Gutmann L., Hull L. et al.] // *Park. Relat. Disord.* — 2007. — 13. — P. 93—100.
30. Stacy, M. A. Dopamine Agonists / M. A. Stacy, V. Street // *Handbook of Parkinson's disease. Fourth edition* / Eds R. Pahwa, K. E. Lyons. — NY; London; Informa: Healthcare, 2007. — P. 335—338.
31. Schapira, A. Neuroprotection in Parkinson's disease: myths, mysteries and misconceptions / A. Schapira, C. W. Olanow // *JAMA.* — 2004. — 291. — P. 358—364.

32. Schapira, A. H. The clinical relevance of levodopa toxicity in the treatment of Parkinson's disease / A. H. Schapira // *Mov. Disord.* — 2008. — 23 (suppl. 3). — P. S515—S520.

33. Walter, B. L. Surgical treatment for Parkinson's disease / B. L. Walter, J. L. Vitek // *Lancet Neurol.* — 2004. — 3. — P. 719—728.

34. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial / [Weaver P. M., Tollett K., Stein M. et al.] // *JAMA.* — 2009. — 301. — P. 63—73.

Надійшла до редакції 05.03.2012 р.

I. В. Юров

ЦПМСП № 4, міський кабінет по корекції екстрапірамідних захворювань; Міська лікарня № 9 МСЧ Департаменту морського флоту України (м. Маріуполь, Донецька область)

Застосування препарату амантадина гідрохлорид у пацієнтів з хворобою Паркінсона в контексті раціональної фармакотерапії

У проведеній нами роботі вивчена дія «Неомідантану» у пацієнтів з хворобою Паркінсона різних вікових груп і дебюту захворювання. Було обстежено 142 хворих в Приазов'ї з 2008 по 2011 рік. Усім цим пацієнтам було проведено клініко-неврологічне і нейропсихологічне обстеження, оцінку критеріїв ефективності специфічної терапії (UPDRS, 1987). Результати роботи дозволяють рекомендувати «Неомідантан» пацієнтам з цією проблемою для зменшення побічних ефектів дофамінергічної замісної терапії.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, шкала UPDRS, амантадина гідрохлорид.

I. V. Yurov

Municipal cabinet on the correction of extrapyramidal disorders, Municipal hospital № 9 MMU of Department of navy of Ukraine (Mariupol, Donetsk region)

Preparation application amantadin hydrochloride at patients with Parkinson's disease in a context of rational pharmacotherapy

In the work spent by us action of "Neomidantan" at patients with Parkinson's disease of different age groups and a disease debut is studied. 142 patients in Azov Region with 2008 on 2011 have been surveyed. To all these patients clinico-neurologic and neuropsychological investigation, an estimation of criteria of efficiency of specific therapy (UPDRS, 1987) has been carried. Results of work allow to recommend "Neomidantan" to patients with the given problem for reduction of by-effects to replaceable therapy.

Key words: Parkinson's disease, scale UPDRS, amantadin hydrochloride.