УДК 616.832-004.4:2[159.942+159.95]:615

Ю. В. Хижняк

ЕФЕКТИВНІСТЬ АМАНТАДИНУ СУЛЬФАТУ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ І ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Ю. В. Хижняк

Эффективность амантадина сульфата при лечении когнитивных и эмоциональных расстройств у больных рассеянным склерозом

Yu. Khyzhniak

Efficiency of Amantadine in the treatment of cognitive and emotional disorders in multiple sclerosis patients

Когнітивні й емоційні порушення при розсіяному склерозі (РС) є важливою медико-соціальною проблемою. Часто ці симптоми можуть одночасно виявлятися в одного хворого. Враховуючи недостатню вивченість складних механізмів їх розвитку, важливим є підбір препарату, який би був ефективним у лікуванні декількох симптомів, завдяки впливу на спільні патогенетичні ланки. Метою нашого дослідження було — провести аналіз ефективності препарату амантадину сульфат, що блокує глутаматну екзайтотоксичність і має нейропротекторні властивості, не тільки на симптом втоми, а й на когнітивні функції і депресію. Обстежено 55 хворих на РС, пацієнтів поділили на дві групи: 25 хворих (основна група), які протягом 1 місяця приймали амантадина сульфат, та 30 пацієнтів контрольної групи, які отримували традиційну судинно-метаболічну терапію препаратами пентоксифілін, пірацетам, мельдоній, вітамінами групи В. Результати проведеного дослідження свідчать, що курсове лікування амантадину сульфатом позитивно впливає на спектр когнітивних та емоційних розладів у хворих на РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні розлади, втома, депресія, амантадину сульфат

Когнитивные и эмоциональные нарушения при рассеянном склерозе (РС) являются важной медико-социальной проблемой. Часто эти симптомы могут проявляться одновременно у одного больного. Учитывая недостаточную изученность сложных механизмов их развития, важным является подбор препарата, который был бы эффективен в лечении нескольких симптомов, путем воздействия на общие патогенетические звенья. Целью нашего исследования было — провести анализ эффективности препарата амантадина сульфат, который блокирует глутаматную экзайтотоксичность и имеет нейропротекторные свойства, не только на симптом усталости, но и на когнитивные функции и депрессию. Обследовано 55 больных РС, пациентов поделили на две группы: 25 больных (основная группа), которые в течение 1 месяца принимали амантадина сульфат, и 30 пациентов контрольной группы, которые получали традиционную сосудисто-метаболическую терапию препаратами пентоксифиллин, пирацетам, мельдоний, витаминами группы В. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что курсовое лечение амантадина сульфатом положительно влияет на спектр когнитивных и эмоциональных расстройств у больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, утомление, депрессия, амантадина сульфат

Cognitive and emotional disorders in multiple sclerosis (MS) are important medical and social problem. Often these symptoms can occur simultaneously in one patient. Important is the selection of a drug that would be effective in the treatment of several symptoms by acting on a common pathogenetic links. The aim of our study was to analyze the efficacy of Amantadine, not just the symptom fatigue, but also on cognitive function and depression. The study involved 55 patients with MS, patients assign to two groups: 25 patients (main group) took the Amantadine and 30 patients in the control group who received traditional therapy (Pentoxifylline, Piracetam, Meldonium, Vitamins B). The results of the study indicate that a course of treatment with Amantadine has a positive effect on a range of cognitive and emotional disorders in MS patients.

multiple sclerosis, cognitive disorders, fatigue, depression, amantadine sulfate

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне, прогресуюче, запальне, аутоімунне, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи. В наш час РС займає провідні позиції в структурі неврологічної патології та уражає приблизно 0,05—0,1 % популяції дорослого населення [1, 9]. Згідно з проведеними дослідженнями, поширеність когнітивних розладів у хворих на РС коливається від 45 до 60 % [9], симптом втоми виявляється у 53—92 % хворих [7, 9], депресія — у 19—54 % пацієнтів, залежно від вибірки населення і діагностичних критеріїв [11].

Визначення РС як запального нейродегенеративного захворювання підкреслює важливість цілеспрямованих підходів до його лікування. Нейропротективну, антиоксидантну терапію зараз широко застосовують для лікування симптомів, в патогенезі яких беруть участь процеси перекисного окислення ліпідів і екзайтотоксичноті [4, 9, 10]. До таких лікарських засобів, що використовують для лікування симптому втоми у хворих на РС, належить амантадину сульфат. Механізм дії цього препарату пов'язаний з блокуванням глутаматних NMDA-рецепторів і зниженням надмірного стимулюючого впливу кортикальних глутаматних нейронів на неостріатум, внаслідок чого підвищується внутрішньоклітинна концентрація дофаміну завдяки як інтенсифікації його вироблення, так і через блокаду зворотного захвату дофаміну пресинаптичними нейронами. Амантадину сульфат пригнічує NMDA-рецептори нейронів чорної субстанції, зменшує надходження в них Ca^{++}, чим знижує можливість пошкодження цих нейронів [2, 6, 7].

Враховуючи результати останніх досліджень, в яких доведено, що когнітивні порушення та симптом втоми можуть мати спільні патогенетичні механізми [6], метою нашого дослідження було вивчення ефективності амантадину сульфату, що блокує глутаматну екзайтотоксичність і має нейропротекторні властивості, не тільки на симптом втоми, а й на когнітивні функції і депресію.

Нами проведено аналіз терапевтичної ефективності препарату амантадину сульфат (по 100 мг вранці і ввечері) у лікуванні 25 хворих на РС (основна група) протягом 1 місяця (14 жінок і 11 чоловіків віком від 24 до 55 років, в середньому — 40,79 ± 2,56). Контрольну групу становили 30 пацієнтів, які отримували традиційну судинно-метаболічну терапію препаратами пентоксифілін, пірацетам, мельдоній, вітамінами групи В.

Для виявлення втоми і визначення ступеня її тяжкості використовували шкалу FSS (Fatigue Severity Scale).

© Хижняк Ю. В., 2017

Ефективність лікування симптому втоми оцінювали за допомогою шкали MFIS (Modified Fatigue Impact Scale), як за зміною загального бала шкали, так і за окремими її підшкалами: фізичною, когнітивною і психосоціальною. Динаміку показників когнітивних функцій до і після лікування визначали за допомогою шкали MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Проводили оцінення як загального бала, так і бала за окремими субшкалами. Вираженість депресії до і після лікування визначали за допомогою шкали депресії Бека. Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням пакету статистичного аналізу Microsoft Excel 2010, Statistica 6.

В обстежених хворих тривалість захворювання становила 5,77 ± 0,93 років. Ступінь інвалідизації хворих згідно зі шкалою EDSS був у межах 3,5—6 балів, медіана — 4,0 бали. Серед пролікованих пацієнтів були хворі з рецидивуючо-ремітуючим перебігом (РРРС) в стадії ремісії та з вторинно-прогресуючим перебігом (ВПРС), відповідно 15 і 10 осіб.

Симптом втоми згідно зі шкалою FSS виявлений в усіх пацієнтів, від легкого до тяжкого ступеня, з переважанням середньої і вираженої втоми: 5,34 ± 0,23 бала. Симптом втоми до лікування згідно зі шкалою FSS майже не відрізнявся у пацієнтів з РРРС і ВПРС і становив відповідно 5,43 ± 0,32 бала та 5,23 ± 0,45 бала. На фоні лікування препаратом амантадину сульфат (основна група) спостерігалася статистично значуща позитивна динаміка показника за MFIS у вигляді його зниження з 48,9 ± 4,34 до 28 ± 3,2 бала ($p < 0,001$). Під час оцінювання підгруп пацієнтів з РРРС та ВПРС також було отримано статистично достовірні результати: зниження показника за MFIS відповідно з 51,3 ± 6,4 до 27,7 ± 4,14 бала ($p < 0,001$) та з 45,6 ± 5,84 до 28,3 ± 5,49 бала ($p = 0,004$). Не було виявлено різниці у ефективності лікування під час порівняння результатів лікування у пацієнтів з РРРС і ВПРС ($p = 0,45$). У хворих контрольної групи на фоні традиційної судинно-метаболічної терапії було виявлено позитивну динаміку у вигляді зменшення втоми згідно зі шкалою MFIS, яка не досягла статистичної значущості ($p = 0,24$).

Під час оцінювання фізичної субшкали статистично достовірні результати були отримані як у загальній групі (з 25,9 ± 1,7 до 19,6 ± 1,9, $p < 0,001$), так у підгрупах РРРС (з 24 ± 2,25 до 15,5 ± 2,11, $p = 0,026$) і ВПРС (з 27 ± 2,63 до 15,3 ± 2,94, $p = 0,032$) відповідно. Різниці у ефективності терапії між цими підгрупами виявлено не було ($p = 0,961$). У хворих контрольної групи на фоні традиційної судинно-метаболічної терапії було виявлено тенденцію до зменшення фізичної втоми (табл. 1).

Когнітивна втома на фоні терапії достовірно зменшувалася у пацієнтів, що отримували лікування препаратом амантадину (з 48,9 ± 4,34 до 28 ± 3,2, $p = 0,002$). Під час оцінювання цього компонента втоми у пацієнтів з РРРС і ВПРС були отримані такі результати: статистично достовірну ефективність ми побачили лише у хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом (з 51,3 ± 6,4 до 27,7 ± 4,1, $p = 0,021$), у пацієнтів з вторинно-прогресуючим перебігом позитивна динаміка не досягла статистичної достовірності ($p = 0,148$). Подібні результати були отримані щодо психосоціального компонента: достовірне зниження у загальній групі (з 4,69 ± 0,53 до 3 ± 0,5, $p = 0,004$) та у підгрупі з РРРС відповідно (4,12 ± 0,74 до 2,12 ± 0,44, $p = 0,025$). У хворих же контрольної групи не було отримано статистично достовірних результатів лікування ($p = 0,123$) (*див*. табл. 1).

Таблиця 1. **Динаміка змін вираженості втоми згідно зі шкалою MFIS на фоні лікування препаратом амантадину сульфат**

	До лікування	Після лікування
Загальна втома:	48,9 ± 4,34	28 ± 3,2*
підгрупа РРРС	51,3 ± 6,4	27,7 ± 4,1*
підгрупа ВПРС	45,6 ± 5,84	28,3 ± 5,49*
Фізична втома:	25,9 ± 1,7	19,6 ± 1,9*
підгрупа РРРС	24 ± 2,25	15,5 ± 2,11*
підгрупа ВПРС	27 ± 2,63	15,3 ± 2,94*
Когнітивна втома:	18,2 ± 2,97	9,62 ± 1,84*
підгрупа РРРС	20,5 ± 4,44	10,9 ± 2,9*
підгрупа ВПРС	11,3 ± 3,17	7,17 ± 2,47
Психосоціальна втома:	4,69 ± 0,53	3 ± 0,5*
підгрупа РРРС	4,12 ± 0,74	2,12 ± 0,44*
підгрупа ВПРС	3,8 ± 0,75	3,4 ± 1,02

Примітка: * — достовірне зниження симптому втоми до та після лікування ($p \leq 0,005$)

Ми провели також аналіз впливу амантадину сульфату на когнітивні порушення у хворих на РС і виявили їх поліпшення на фоні лікування симптому втоми ($p < 0,001$), але аналізуючи окремо в підгрупах з РРРС і ВПРС, побачили, що статистично достовірною ця різниця є лише в пацієнтів з РРРС ($p = 0,032$), у пацієнтів же з ВПРС ця позитивна динаміка не досягла статистичної значущості ($p = 0,063$). Під час оцінювання окремих когнітивних функцій, згідно зі шкалою MoCA, були отримані такі результати: достовірно поліпшилася увага й оперативна пам'ять у пацієнтів з РРРС ($p = 0,034$, $p = 0,021$ відповідно). Також була виявлена позитивна динаміка балів у хворих на РРРС згідно з підшкалою зорово-просторових функцій (з 3,75 ± 0,49 до 4,75 ± 0,34; $p = 0,25$), і незначне поліпшення функцій мови й абстрактного мислення (з 2,5 ± 0,34 до 2,75 ± 0,26; $p = 0,125$ та з 1,63 ± 0,26 до 1,75 ± 0,26; $p = 0,125$, відповідно), але які не досягли статистичної достовірності. Субшкали MoCA, а саме називання й орієнтування не були порушені у цій підгрупі пацієнтів (рис. 1).

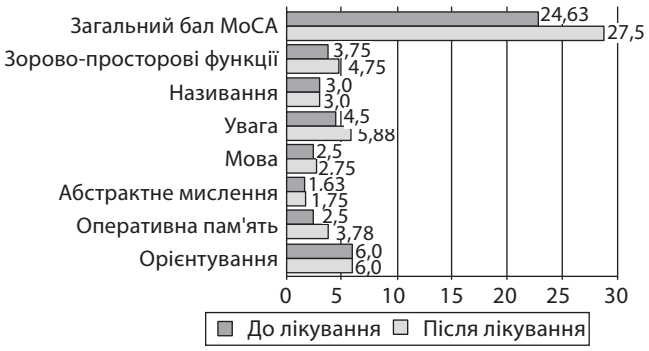

Рис. 1. **Динаміка середніх показників когнітивних функцій згідно зі шкалою MoCA у пацієнтів з РРРС на фоні лікування втоми препаратом амантадину сульфат**

Щодо пацієнтів з ВПРС, які отримували препарат амантадину сульфат для лікування симптому втоми, також було відзначено поліпшення результатів за такими субшкалами: зорово-просторових функцій (з 3,7 ± 0,45 до 4,25 ± 0,37; $p = 0,438$), називання (2,88 ± 0,35 до 3; $p = 0,188$), уваги (з 3,83 ± 0,48 до 4,83 ± 0,17; $p = 0,125$),

мови (з 2,33 ± 0,33 до 2,83 ± 0,17; $p = 0,125$), абстрактного мислення (з 1,43 ± 2,77 до 1,56 ± 2,13; $p = 0,125$), оперативної пам'яті (з 3,5 ± 2,77 до 4 ± 2,77; $p = 0,295$), але які не досягли статистичної достовірності. Функція орієнтування в пацієнтів цієї підгрупи не була порушена (табл. 2). У пацієнтів контрольної групи, що отримували стандартну судинно-метаболічну терапію, не було отримано статистично значущих результатів лікування.

Таблиця 2. **Динаміка середніх показників когнітивних функцій за шкалою MoCA у пацієнтів з РРРС на фоні лікування втоми препаратом амантадину сульфат**

Середні показники динаміки	Загальна група		Група РРРС		Група ВПРС	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Просторово-зорові функції	3,29 ± 0,37	3,73 ± 0,3	3,75 ± 0,49	4,75 ± 0,34	3,7 ± 0,45	4,25 ± 0,37
Називання	2,93 ± 0,7	3,0	3,0	3,0	2,88 ± 0,35	3,0
Увага	4,21 ± 0,32	5,29 ± 0,16*	4,5 ± 0,42	5,88 ± 0,26*	3,83 ± 0,48	4,83 ± 0,17
Мова	2,5 ± 0,2	2,79 ± 0,11	2,5 ± 0,34	2,75 ± 0,26	2,33 ± 0,33	2,83 ± 0,17
Абстрактне мислення	1,64 ± 0,17	1,93 ± 0,16	1,63 ± 0,26	1,75 ± 0,26	1,43 ± 2,77	1,56 ± 2,13
Оперативна пам'ять	2,93 ± 0,32	3,64 ± 0,27*	2,5 ± 0,33	3,78 ± 0,38*	3,5 ± 2,77	4,0 ± 2,77
Орієнтування	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

Примітка: * — статистично значуща різниця між показниками до та після лікування ($p > 0,05$)

Ми також спостерігали позитивний вплив від лікування втоми препаратом амантадину сульфат на вираженість депресії. Так, згідно зі шкалою депресії Бека, в основній групі до лікування 16 пацієнтів (9 осіб з РРРС і 7 — з ВПРС) мали депресію різного ступеня тяжкості: у 5 — легка (субдепресія), у 6 — помірна і ще у 5 хворих було виявлено виражену депресію. Причому у пацієнтів з РРРС переважала субдепресія (7 хворих), також була виявлена помірна (1 хворий) і виражена депресія (1 хворий). У хворих на ВПРС були наявні помірні і тяжкі депресивні розлади (у 4 і 3 пацієнтів відповідно). Після лікування симптому втоми препаратом амантадину сульфат було виявлене достовірне зниження депресії з 18,11 ± 1,74 до 12,11 ± 1,73 ($p < 0,001$) у пацієнтів основної групи, порівняно з пацієнтами контрольної групи, де таких результатів не було досягнуто ($p = 0,065$). Хоча під час оцінювання результатів підгруп з РРРС і ВПРС статистично значущий ефект від лікування був отриманий лише у хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом (з 16 ± 1,85 до 9,17 ± 1,08; $p = 0,033$), у пацієнтів з прогресуючим перебігом така позитивна динаміка не досягла рівня статистичної достовірності (з 20,75 ± 2,86 до 16 ± 2,45; $p = 0,294$) (рис. 2).

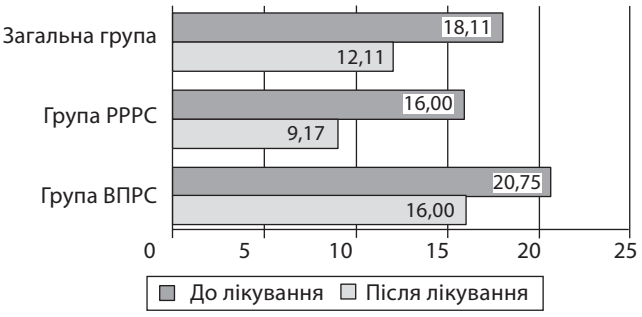

Рис. 2. **Динаміка середніх показників депресії у хворих на РС на фоні лікування втоми препаратом амантадину сульфат**

Під час оцінювання впливу депресії на тяжкість симптому втоми і когнітивних порушень у хворих на РС отримані такі дані. Вираженість когнітивного зниження статистично не відрізнялася у пацієнтів з депресією і без як до лікування (25 ± 0,95 і 23 ± 1,35 відповідно, $p = 0,342$), так і після лікування (27,2 ± 0,2 і 25,11 ± 0,99 відповідно, $p = 0,147$). Симптом втоми, за шкалою MFIS, був достовірно вищий до лікування у пацієнтів з депресією (52,33 ± 4,56), ніж у хворих без ознак депресії (34,38 ± 3,45, $p = 0,021$). Після лікування такої різниці не спостерігалось (31,78 ± 3,49 і 21,2 ± 5,22 відповідно, $p = 0,117$). Хоча, згідно з результатами шкали FSS, вираженість втоми статистично не відрізнялася у пацієнтів з депресією (5,88 ± 0,34) і без неї (4,79 ± 0,37, $p = 0,234$).

Лікування амантадину сульфатом в дозі 100 мг 2 рази на добу пацієнти переносили добре. Серйозних побічних реакцій виявлено не було. Декілька хворих в перші дні прийому вказували на незначний головний біль, який регресував самостійно і не потребував корекції дози чи відміни препарату.

Результати проведеного дослідження свідчать, що курсове лікування амантадину сульфатом позитивно впливає на спектр когнітивних та емоційних розладів у хворих на РС. На фоні застосування амантадину сульфату визначалась статистично значуща позитивна динаміка показника за MFIS у вигляді його зниження з 48,9 ± 4,34 до 28 ± 3,2 ($p < 0,001$). Під час аналізу показників втоми в підгрупах пацієнтів з ремітуючо-рецидивуючим та вторинно-прогресуючим перебігом були отримані статистично достовірні результати: зниження бала за MFIS відповідно з 51,3 ± 6,4 до 27,7 ± 4,14 ($p < 0,001$) та з 45,6 ± 5,84 до 28,3 ± 5,49 ($p = 0,004$). Під час оцінювання окремих когнітивних функцій, згідно зі шкалою MoCA: достовірно поліпшилася увага й оперативна пам'ять у пацієнтів з ремітуючо-рецидивуючим розсіяним склерозом. Водночас на тлі лікування симптому втоми амантадину сульфатом визначалось достовірне зменшення проявів депресії за шкалою Бека у пацієнтів основної групи, порівняно з пацієнтами контрольної групи, де таких результатів не було досягнуто. Під час оцінювання результатів лікування в підгрупах з ремітуючо-рецидивуючим та вторинно-прогресуючим перебігом РС статистично значущий ефект від лікування був отриманий лише у хворих з рецидивуючо-ремітуючим перебігом.

Застосування препарату амантадину сульфат, який блокує глутаматну екзайтотоксичність і має нейропротекторні властивості, не тільки достовірно сприяє зменшенню вираженості втоми, але й поліпшує когнітивні функції та прояви депресії.

Список літератури

1. Розсіяний склероз: актуальність проблеми в Україні, сучасні аспекти імунопатогенезу, клініки, діагностики та лікування / [Волошина Н. П., Грицай Н. М., Дикан І. М. та ін.] // Здоров'я України. 2007. № 4. С. 52—56.

2. Копчак О. О. Механізми виникнення та прояви втоми у хворих на розсіяний склероз, методи діагностики та лікування : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.15 — Нервові хвороби / Копчак Оксана Олегівна ; Національний медичний ун-т ім. О. О. Богомольця. Київ, 2005. 167 с.

3. Мяловицька О. А. Клініко-нейропсихологічна, магнітно-резонансно-томографічна характеристика розсіяного склерозу, система його діагностики та лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра наук : 14.01.15 — Нервові хвороби / Мяловицька Олена Анатоліївна ; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2005. 33 с.

4. Спирин Н. Н., Касаткин Д. С. Симптоматическая терапия рассеянного склероза: коррекция психоэмоциональных нарушений // Неврологический вестник. 2010. № 1. С. 78—83.

5. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз : руководство для врачей. 3-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2012. 271 с.

6. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders / [E. Dobryakova, H. M. Genova, J. DeLuca, G. R. Wylie] // Frontis in neurology. 2015. Vol. 6. P. 2—8.

7. Krupp L. B. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment // CNS Drugs. 2003. № 17 (4). P. 225—234.

8. Krupp L. B., Serafin D. J., Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue // Expert Rev. Neurother. 2010. № 10. P. 1437—1447.

9. Nabavi S. N., Sangelaji B. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Usually forgotten in the clinical assessment of MS patients // J Res Med Sci. 2015 May. 20(5). P. 533—534.

10. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis / [Rocca M. A., Amato M. P., De Stefano N. et al.] // Lancet Neurol. 2015. № 14 (3). — P. 17—302.

11. Sabanagic-Hajric S., Suljić E., Sulejmanpasic-Arslanagic G. Depression during multiple sclerosis relapse: relation to disability and relapse severity // Med Glas (Zenica). 2016. 13(1). P. 4—49.

Надійшла до редакції 12.04.2017 р.

ХИЖНЯК Юлія Василівна, старший лаборант кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: khyzhniakyulia@gmail.com

KHYZHNIAK Yuliia, Senior Laboratory Assistant at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: khyzhniakyulia@gmail.com