

Производные амантадина в лечении болезни Паркинсона

С.Н. Иллариошкин

Одной из наиболее сложных проблем при ведении пациентов с болезнью Паркинсона (БП) являются лекарственные осложнения длительной терапии препаратами леводопы – разнообразные дискинезии и флуктуации клинической симптоматики. Несмотря на многообразие предложенных подходов к их коррекции (включая применение имплантируемых помп и нейрохирургические вмешательства), осложнения леводопы-терапии остаются важнейшим инвалидизирующим фактором, значительно снижающим качество жизни. В патогенезе лекарственных дискинезий большую роль играет гиперактивность стриатных глутаматергических NMDA-рецепторов, поэтому в настоящее время общепризнанным способом борьбы с дискинезиями является применение антиглутаматергических средств. В их ряду центральное место занимает амантадин. В статье рассматриваются современные представления о механизмах действия и клинических эффектах амантадиновых производных у пациентов с начальными и развернутыми стадиями БП с особым акцентом на антидискинетическом действии этих препаратов. Продемонстрированы преимущества амантадина сульфата (ПК-Мерц) перед другими лекарственными формами с точки зрения фармакокинетики, переносимости, а также возможности инфузионного применения, в том числе с целью терапии акинетического криза и других форм острой декомпенсации БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, лекарственные дискинезии, производные амантадина, ПК-Мерц.

В неврологии лечение болезни Паркинсона (БП) остается одним из наиболее ярких примеров успеха современной целенаправленной фармакотерапии, имеющей целью коррекцию нейротрансмиттерного дисбаланса в базальных ганглиях. И хотя исследователям давно стало понятно, что нейродегенерация при БП затрагивает не только nigrostriарный дофаминергический путь, но также и другие – моноаминергические, холинергические, ГАМКергические (ГАМК – γ -аминомасляная кислота) системы мозга на различных его уровнях, заместительная терапия леводопой – биологическим предшественником дофамина – остается “золотым стандартом” в лечении этого заболевания [1–3].

Тем не менее, несмотря на очевидный терапевтический успех в краткосрочной перспективе, леводопы или другие доступные на сегодняшний день дофа-миметики (например, агонисты дофаминовых рецепторов) так и не стали “панацеей” для пациентов с БП. Основная причина кроется в том, что указанные препараты не могут предотвратить продолжающуюся гибель нейронов и при многолетнем применении неизбежно приводят к развитию серьезных осложнений, в первую очередь разнообразных дискинезий и флуктуаций клинической симптоматики [4, 5]. При приеме леводопы эти осложнения являются значительно более выраженными, чем на фоне лечения дофаминовыми агонистами, но у последних есть свои недостатки (меньшее влияние на моторные проявления БП, худшая переносимость и большее число побочных эффектов), затрудняющие их применение, особенно у пожилых лиц [6].

Сергей Николаевич Иллариошкин – член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.
Контактная информация: sni@neurology.ru

Патогенез осложнений хронической леводопы-терапии принято связывать с особенностями фармакокинетики и биодоступности леводопы. Во-первых, важнейшую роль в их возникновении играет короткий период полужизни леводопы в плазме крови (примерно 90 мин). Если в начальной стадии болезни при дискретном приеме леводопы возможна равномерная стимуляция стриатных рецепторов за счет “буферных” свойств дофаминергических нейронов (т.е. их способности удерживать в терминалях избыток синтезированного дофамина, постепенно выделяя его в синаптическую щель), то по мере сокращения числа nigrostriарных нейронов такая “буферная емкость” неизбежно снижается [2, 4, 6, 7]. При этом леводопы всё больше захватывается и конвертируется в дофамин другими нейронами и глиальными клетками, в которых, однако, отсутствуют условия для нормального контроля синаптического кругооборота дофамина. В результате нейромедиатор начинает высвобождаться в синаптическую щель дробно, по мере поступления леводопы в мозг, что формирует пульсирующую (пароксизмальную) стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума, далекую от физиологической нормы [5, 8].

Во-вторых, свою роль в развитии лекарственных осложнений играет формирующаяся денервационная гиперчувствительность стриатных рецепторов (дискинезии “пика дозы”). Более того, пульсирующая стимуляция дополнительно сопровождается извращением профиля чувствительности D_2 -рецепторов и периодически возникающими “блоками” мембранного потенциала [7, 9].

В-третьих, выявлено, что нефизиологическая пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к пластическим изменениям экспрессии в нейронах ряда генов (препроэнкефалины А и В), продукты которых являются котрансмиттерами стриатных ГАМКергических проекцион-

ных нейронов [10, 11]. Нарушение активации этих нейронов, контролирующая динамические взаимодействия наружного и внутреннего сегментов бледного шара с черной субстанцией, приводит, в свою очередь, к дестабилизации всей системы базальных ганглиев и значительным изменениям паттерна разрядов различных популяций нейронов [12].

Развитию осложнений хронической леводопы-терапии при БП способствуют и факторы периферической фармакокинетики. Так, хорошо известно снижение абсорбции леводопы из-за нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта (что нередко наблюдается у пациентов пожилого возраста), а также в результате конкуренции с пищевыми аминокислотами при преодолении гастроинтестинального и гематоэнцефалического барьеров.

Считается, что в патогенезе леводопаиндуцированных дискинезий большое значение имеет гиперактивность глутаматергических рецепторов, расположенных на стриатных средних шипиковых нейронах: при дискинезиях отмечено гиперфосфорилирование NMDA-рецепторов, что приводит к повышению синаптической эффективности и активации кортикостриатного глутаматергического пути [13]. Такой механизм развития лекарственных осложнений привлекает внимание к антиглутаматным терапевтическим стратегиям (см. ниже).

Дискинезии и флуктуации значительно затрудняют двигательную активность пациентов и являются одним из ведущих факторов, снижающих качество жизни [14, 15]. Поэтому их предотвращение, отсрочивание или уменьшение рассматриваются в ряду основных направлений в лечении БП.

С целью борьбы с лекарственными осложнениями многолетней терапии БП пытаются стабилизировать режим дофаминергической стимуляции при помощи использования пролонгированных форм леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов, повышают биодоступность леводопы путем применения ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы и дуоденального введения препарата, применяют разнообразные корректоры (бензодиазепины, антиконвульсанты) и используют другие подходы, вплоть до хирургического лечения (стимуляция бледного шара с помощью имплантированных электродов) [1, 2, 6, 9, 15]. Однако результат этих усилий нередко остается довольно скромным. Следует добавить, что при развернутой стадии БП и у пациентов старше 70 лет некоторые противопаркинсонические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов, холинолитики) имеют ограниченный потенциал применения из-за риска развития серьезных побочных эффектов – психозов, снижения когнитивных функций, сонливости, ортостатической гипотензии, периферических отеков и т.д. Таким образом, несмотря на разнообразие лекарственных средств для фармакотерапии БП, проблема выбора наиболее рационального препарата, желательного имеющего множественные “мишени” для воздействия при столь комплексном патогенезе заболевания, остается чрезвычайно сложной и актуальной.

В этой связи в настоящее время отмечается несомненный “ренессанс” интереса к противопаркинсоническим препаратам из группы адамантанов, связанный с установлением антиэксцитотоксического (антиглутаматного) компонента в их механизме действия и обусловленных этим нейротекторного и нейромодулирующего эффектов [16]. Наиболее широко применяемым препаратом из этой группы является **амантадин**.

Амантадин – противовирусный и одновременно противопаркинсонический препарат, по своей химической природе представляющий трициклический аминоадамантан, производное адамантана – 1-аминоадамантана гидрохлорид (1-адамантиламина гидрохлорид). Это белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Хорошо растворим в воде, легко абсорбируется после приема внутрь. Пиковая концентрация препарата в крови наступает спустя 2–4 ч после приема таблетированной формы, а период полужизни в плазме крови составляет от 10 до 24 ч. Препарат экскретируется с мочой, практически не метаболизируется в организме.

Амантадин был предложен в начале 1960-х годов в качестве противовирусного средства, эффективного в отношении вирусов гриппа типа А2. Спустя несколько лет была установлена его эффективность при паркинсонизме, причем, как это часто бывает, здесь помог счастливый случай: уменьшение симптомов паркинсонизма неожиданно было обнаружено у 58-летней женщины, страдавшей БП и принимавшей амантадин для профилактики гриппа. Вскоре после этого было проведено специально организованное клиническое исследование, включавшее 163 больных БП, в котором было отмечено улучшение состояния у 66% пациентов, принимавших амантадин [17].

Терапевтический эффект амантадина носит комплексный характер. Основное его свойство – это способность блокировать NMDA-рецепторы глутамата на стриатных эфферентных нейронах [18, 19]. Амантадин действует как неконкурентный антагонист, осуществляющий концентрационно-, вольтаж- и времязависимую блокаду NMDA-каналов, связанных с рецептором. Считается, что это основной механизм действия препарата применительно к двигательным расстройствам. Помимо антиглутаматного амантадин оказывает также ряд других эффектов [16]:

- повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах;
- усиление высвобождения дофаминовых (и других моноаминовых) везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина пресинаптическими терминалями;
- повышение чувствительности дофаминергических рецепторов к нейромедиатору;
- мягкое холинолитическое действие.

Производные амантадина известны довольно давно. Распространение получили две основные подгруппы этих препаратов: амантадина гидрохлорид (мидантан, вирегит, симметрел) и амантадина сульфат (ПК-Мерц), причем фармакологические свойства последнего являются не-

сколько более благоприятными с точки зрения выраженности противопаркинсонического действия и частоты побочных эффектов [2].

На практике амантадиновые производные являются теми соединениями, которые в настоящее время наиболее часто назначают в качестве дополнительного препарата при лечении пациентов с БП, обычно в дополнение к леводопе или агонисту дофаминовых рецепторов. Оптимальная доза амантадина – 200–300 мг/сут в 3 приема, стационарная концентрация препарата в крови достигается в течение 4–7 дней. Амантадин обычно хорошо переносится пациентами разных возрастных групп, хотя после 70–75 лет его следует принимать с осторожностью. Побочные эффекты редки и могут проявляться в виде отеков (чаще голеней и стоп), сухости во рту, “мраморности” кожных покровов, нарушений сна, эпизодов возбуждения и галлюцинаций.

На ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадин оказывает умеренный эффект в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма, что наблюдается не менее чем у 2/3 пациентов [16, 17, 20]. Улучшение касается в основном гипокинезии и ригидности, в меньшей степени препарат влияет на тремор. Амантадин эффективен при БП и в режиме монотерапии [21]. На развернутых стадиях БП амантадин при добавлении к леводопе может усиливать ее действие и в то же время уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопы-терапии [16, 22]. Особенно ценным является свойство амантадина подавлять выраженность леводопы-индуцированных дискинезий, в том числе резистентных и инвалидизирующих. Более того, на сегодняшний день амантадин является, по существу, единственным препаратом, для которого антидискинетическая активность при БП имеет серьезную доказательную базу [23, 24].

После опубликования ряда предварительных работ, в которых сообщалось о благоприятном влиянии амантадина на лекарственные дискинезии у пациентов с БП [3, 25], этот эффект был убедительно подтвержден и в эксперименте на обезьянах с токсической моделью паркинсонизма [26]. В последующие годы было представлено достаточное количество результатов двойных слепых контролируемых исследований, которые свидетельствовали о том, что амантадин способен уменьшать тяжесть и длительность лекарственных дискинезий при БП примерно на 50% без влияния на противопаркинсонические эффекты леводопы и ухудшения общих двигательных функций [27–31]. Подобный эффект неоднократно продемонстрирован и в остром опыте при инфузионном введении амантадина [32, 33], что позволяет рассчитывать на достаточно быстрый терапевтический результат без необходимости прохождения многодневной фазы насыщения, как это свойственно многим другим противопаркинсоническим препаратам.

Во всех указанных работах продолжительность активного периода лечения составляла всего 2–4 нед, а результаты исследования длительной антидискинетической активности амантадина оставались ограниченными или

противоречивыми. Например, по данным L.V. Metman et al., поддержание хорошего терапевтического эффекта амантадина имело место в течение года у 13 из 17 пациентов, тогда как A. Thomas et al. в открытом исследовании у 40 пациентов с БП наблюдали определенное истощение влияния амантадина на леводопы-индуцированные дискинезии в среднем через 5 мес от начала лечения [31, 34]. Справедливости ради надо отметить, что в последнем исследовании у половины больных после отмены амантадина отмечалось “рикошетное” нарастание выраженности дискинезий, сгладившееся через 1–2,5 нед на фоне уменьшения дозы и изменения режима приема леводопы. Окончательно решить этот вопрос удалось E. Wolf et al., которые провели рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, включавшее 32 больных БП, длительно (в среднем 4,8 года) принимавших стабильную дозу амантадина [35]. У этих пациентов при переводе на плацебо уже через 3 нед наблюдалось достоверное увеличение выраженности и длительности леводопы-индуцированных дискинезий (согласно оценке по IV части шкалы UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона) и дневникам больных), тогда как при сохранении режима приема амантадина изменений в состоянии пациентов за тот же период не отмечалось. Эти данные свидетельствуют о долговременной антидискинетической эффективности амантадина в развернутой стадии БП.

В 2012 г. был опубликован крупный метаанализ результатов контролируемых исследований различных антагонистов NMDA-рецепторов глутамата у пациентов с БП, осложненной развитием леводопы-индуцированных дискинезий (11 плацебоконтролируемых исследований, 253 больных) [23]. По итогам метаанализа было сделано обобщающее заключение о достоверном снижении дискинезии “пика дозы” и уменьшении общей тяжести симптомов по III и IV частям шкалы UPDRS при назначении больным БП амантадина. Интересно, что ни для какого другого антагониста NMDA-рецепторов такой вывод пока сделан быть не может [23]. Позитивное влияние амантадина на леводопы-индуцированные дискинезии подтверждается и отечественными авторами [36].

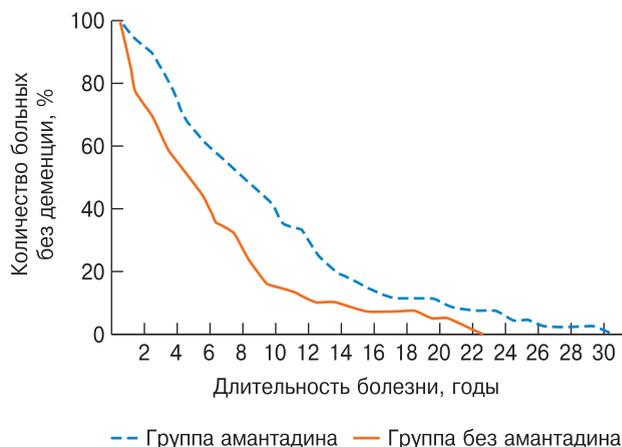
Учитывая глутаматблокирующий эффект амантадина, в литературе обсуждается целесообразность его назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. В многолетнем исследовании R. Ilzenberg et al. у пациентов с БП прием амантадина способствовал более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести деменции (рисунок) [37]. Предполагается также, что длительный прием амантадина может улучшать выживаемость больных БП [38].

Как уже отмечалось, известны две основные формы обобщаемого препарата – амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. При этом амантадина сульфат (ПК-Мерц) характеризуется более стабильной концентрацией в крови

и отсутствием сколько-нибудь значимого эффекта “пика дозы”, поэтому даже при длительном, многолетнем приеме он оказывает стабильное, стойкое противопаркинсоническое действие. Фармакокинетические параметры амантадина гидрохлорида не столь благоприятны, и его положительный эффект при БП нередко бывает кратковременным вследствие постепенно развивающейся толерантности [2].

Еще одним важнейшим преимуществом амантадина сульфата (ПК-Мерц) является наличие жидкой формы для внутривенного капельного введения (помимо стандартной таблетированной формы). Жидкий ПК-Мерц – первый и на сегодняшний день единственный противопаркинсонический препарат, который может применяться парентерально. В связи с этим он является средством выбора в лечении акинетических кризов и других состояний декомпенсации при БП, требующих интенсивной специфической терапии. Отметим, что под *острой декомпенсацией* у больных БП понимают внезапное нарастание симптомов паркинсонизма, сопровождающееся существенным ограничением функциональных возможностей пациента и сохраняющееся более 24 ч, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии [39]. Типичными причинами острой декомпенсации у больных БП являются отмена или резкое снижение дозы противопаркинсонических средств, прием блокаторов дофаминовых рецепторов, интеркуррентная инфекция, резкая дегидратация, перенесенная хирургическая операция и т.д. [39–41]. Важно помнить, что острая декомпенсация при БП – это всегда жизнеугрожающее состояние, поэтому четкий алгоритм действий врача в такой ситуации имеет особенно большое значение. Пациента необходимо поместить в отделение интенсивной терапии (реанимации) и в первую очередь осуществить необходимую коррекцию вегетативных и электролитных нарушений, дыхательной недостаточности, обеспечить зондовое или парентеральное питание, профилактику тромбоза глубоких вен голени и т.д. После устранения причины декомпенсации проводится коррекция противопаркинсонической терапии, включающая увеличение дозы леводопы на 100–200 мг/сут (если декомпенсация возникла на фоне лечения) или возобновление ее приема (если причиной декомпенсации стала отмена препарата). Важнейшая мера, доказавшая свою эффективность при острой декомпенсации БП, – это внутривенное капельное введение парентеральной формы амантадина сульфата (ПК-Мерц 250–500 мл внутривенно капельно до 3 раз в день в течение 5–10 дней).

Амантадин оказался эффективным и при некоторых других экстрапирамидных синдромах, имеющих дофаминергические механизмы развития – нейролептических расстройствах (включая позднюю дискинезию и нейролептический паркинсонизм), хорее Гентингтона и др. [42–44]. Это косвенно подтверждает универсальный характер глутаматопосредованной эксайтотоксичности в клинической реализации разнообразных двигательных расстройств.



Влияние амантадина на сроки наступления деменции у больных БП [37].

Таким образом, противопаркинсонические препараты из группы производных амантадина (ПК-Мерц и др.) сохраняют свое значение в современной клинической неврологии, не только оказывая четко выраженный симптоматический эффект у пациентов с различными стадиями БП, но и влияя определенным образом на характер прогрессирования патологического процесса. Многолетний опыт клинического применения амантадина и результаты экспериментальных исследований могут служить важными ориентирами в разработке новых нейропротективных стратегий лечения нейродегенеративных заболеваний.

Список литературы

- Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Consilium Medicum. Неврология и ревматология 2009; 1: 35–40.
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ 2014; 128с.
- Oertel W.H., Quinn N.P. Parkinson's disease: drug therapy. Baillieres Clin Neurol 1997; 6: 89–108.
- Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Селиверстов Ю.А. Современные высокотехнологичные методы лечения болезни Паркинсона. В кн.: Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: Буки-Веди 2016: 543–552.
- Stocchi F, Tagliati M., Olanow C.W. Treatment of levodopa-induced motor complications. Mov Disord 2008; 23(Suppl. 3): S599–S612.
- Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ 2002; 608с.
- Olanow C.W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. Annu Rev Med 2004; 55: 41–60.
- Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. J Neurol 2000; 247(Suppl. 2): II43–II50.
- Brotchie J.M., Lee J., Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. J Neural Transm 2005; 112: 359–391.
- Henry B., Duty S., Fox S.H., Crossman A.R., Brotchie J.M. Increased striatal pre-proenkephalin B expression is associated with dyskinesia in Parkinson's disease. Exp Neurol 2003; 183: 458–468.
- Tel B.C., Zeng B.Y., Cannizzaro C., Pearce R.K., Rose S., Jenner P. Alterations in striatal neuropeptide mRNA produced by repeated administration of L-DOPA, ropinirole or bromocriptine correlate with dyskinesia induction in MPTP-treated common marmosets. Neuroscience 2002; 115: 1047–1058.

12. Papa S.M., Desimone R., Fiorani M., Olfield E.H. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 1999; 46: 732–738.
13. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1996; 69: 497–501.
14. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии. *Неврологический журнал* 2007; 2: 26–33.
15. Schapira A. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1472–1478.
16. Cersósimo M.G., Micheli F.E. Antiglutamatergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. In: Koller C., Melamed E., editors. *Handbook of clinical neurology. V. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II.* N.Y.: Elsevier; 2007. p.127–136.
17. Schwab R.S., England A.C. Jr., Poskanzer D.C., Young R.R. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208: 1168–1170.
18. Kornhuber J., Quack G., Danysz W., Jellinger K., Danielczyk W., Gsell W., Riederer P. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 1995; 34: 713–721.
19. Stoof J.C., Booij J., Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: S4–S6.
20. Fahn S., Isgreen W.P. Long term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double blind crossover analysis. *Neurology* 1975; 25: 695–700.
21. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double blind, placebo controlled, crossover study with long term follow up. *Neurology* 1975; 25: 603–606.
22. Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1977; 38: 605–608.
23. Elahi B., Phielipp N., Chen R. N-methyl-D-aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39: 465–472.
24. Jankovic J., Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007; 21: 677–692.
25. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M.M., Chase T.N. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–1326.
26. Blanchet P.J., Konitsiotis S., Chase T.N. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 1998; 13: 798–802.
27. Da Silva-Junior F.P., Braga-Neto P., Sueli Monte F., De Bruin V.M. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 449–452.
28. Lugging E., Wenning G.K., Boesch S., Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 873–878.
29. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimeñez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa induced dyskinesias. *Mov Disord* 1998; 13: 851.
30. Snow B.J., Macdonald L., Mcauley D., Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 82–85.
31. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L., Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 141–143.
32. Del Dotto P., Pavese N., Gambaccini G., Bernardini S., Metman L.V., Chase T.N., Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord* 2001; 16: 515–520.
33. Růžicka E., Streitová H., Jech R., Kanovský P., Roth J., Rektorová I., Mecír P., Hortová H., Bares M., Hejduková B., Rektor I. Amantadine infusion treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2000; 102: 1297–1306.
34. Metman L.V., Del Dotto P., LePoole K., Konitsiotis S., Fang J., Chase T.N. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol* 1999; 56: 1383–1386.
35. Wolf E., Seppi K., Katzenschlager R., Hochschorner G., Ransmayr G., Schwingschuh P., Ott E., Kloiber I., Haubenberg D., Auff E., Poewe W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1357–1363.
36. Грачев И.С., Федорова Н.В. Лекарственные дискинезии при болезни Паркинсона: классификация, влияние на качество жизни и подходы к лечению. В сб.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса.* Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008: 88–92.
37. Ilzenberg R., Bonuccelli U., Schechtman E., Miniowich A., Strugatsky R., Ceravolo R., Logi C., Rossi C., Klein C., Rabey J.M. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1375–1379.
38. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E., Offord K.P., Schroeder D.R., Ho M.M., Prasad M., Rajput A., Basran P. Amantadine treatment as an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1551–1556.
39. Левин О.С. Феноменология и лечение декомпенсации болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2007; 1: 8–15.
40. Mizuno Y., Takubo H., Mizuta E., Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: S3–S9.
41. Onofri M., Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 1162–1169.
42. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Нейролептические экстрапирамидные расстройства. В сб.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса.* Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011: 275–280.
43. Verhagen Metman L., Morris M.J., Farmer C., Gillespie M., Mosby K., Wu J., Chase T.N. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002; 59: 694–699.
44. Pappa S., Tsouli S., Apostolou G., Mavreas V., Konitsiotis S. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 271–275.

Adamantane Derivatives in the Treatment of Parkinson Disease

S.N. Illarioshkin

Complications of long-term levodopa therapy, such as dyskinesias and motor fluctuations, are one of the most challenging problems in management of patients with Parkinson disease (PD). Despite the variety of proposed approaches to manage these complications, including use of implanted pumps and neurosurgical treatment, dyskinesias and motor fluctuations remain one of the leading causes that affect quality of life and lead to disability. Hyperfunction of striatal NMDA glutamate receptors plays a considerable role in pathogenesis of drug-induced dyskinesias, thus, to date, antiglutamate medications are considered as an option for treatment of dyskinesias. Amantadine is a key member in that pharmacological class. Current views on mechanisms of action and clinical effect of amantadine derivative in patients with early and advanced stages of PD are discussed with a special emphasis on their antidyskinetic effect. Advantages of amantadine sulphate (PK-Merz) over the other dosage forms due to its pharmacokinetics, tolerability, and possibility of administration by intravenous infusion are discussed. The latter is particularly important in treatment of akinetic crisis and other acute complications of PD.

Key words: Parkinson disease, treatment, drug-induced dyskinesias, adamantane derivatives, PK-Merz.