

Министерство здравоохранения Украины  
Академия медицинских наук Украины  
Украинский центр научно-медицинской информации  
и патентно-лицензионной работы

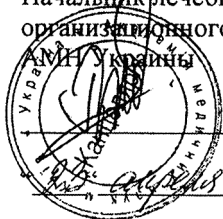
**Блокаторы глутаматных рецепторов (Неомидантан)  
в патогенетической терапии болезни Паркинсона  
и других неврологических заболеваний  
(Методические рекомендации)**

Киев 2009

Министерство здравоохранения Украины  
Академия медицинских наук Украины  
Украинский центр научно-медицинской информации  
и патентно-лицензионной работы

“Согласовано”

Начальник лечебно-  
организационного управления



В.В.Лазоришинец

2004г.

“Согласовано”

Директор Департамента  
организации медицинской  
помощи населению  
МЗ Украины

М.П.Жданова М.П.Жданова

“20” травня 2004г.

Блокаторы глутаматных рецепторов (Неомидантан)  
в патогенетической терапии болезни Паркинсона  
и других неврологических заболеваний  
(Методические рекомендации)

**Учреждение-разработчик:**

Институт геронтологии АМН Украины  
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

**Авторы:**

Профессор, д.мед.н. И.Н. Карабань (тел. 044 431-05-49)  
д.мед.н. Н.В. Карабань (тел. 044 431-05-49)  
к.мед.н. Н.В. Карасевич (тел. 044 431-05-49)

**Рецензент:**

Зав. кафедрой нервных болезней №1  
КМАПО им. П.Л. Шупика  
Профессор, д.мед.н. Ю.И. Головченко

**Председатель проблемной комиссии**

«Геронтология» МЗ и АМН Украины:

Чл.-кор. АМН Украины, профессор **В. В. Безруков**

## **Перечень условных сокращений**

**БП** – болезнь Паркинсона

**ДА** – дофамин

**ЦНС** – центральная нервная система

**ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер

**NMDA-рецепторы** – N-метил-D-аспаратат

**КОМТ** – катехол-О-метилтрансфераза

**ПОЛ** – перекисное окисление липидов

**ЭМГ** – электромиография

**МАО-Б** – моноаминооксидаза-Б

**ДА-рецепторы** – дофаминергические рецепторы

**цАМФ** – циклический аденозинмонофосфат

## Содержание

Введение .....	6
Патогенетические основы развития болезни Паркинсона .....	7
Роль глутамата в нейромедиаторном обмене при болезни Паркинсона и других заболеваниях ЦНС .....	8
Антагонист NMDA-рецепторов Амантадин в лечении болезни Паркинсона.....	14
Применение амантадина (Неомидантана) при других заболеваниях ЦНС .....	16
Неомидантан в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона.....	18
Выводы .....	22
Литература.....	23

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, главные признаки которого проявляются нарушением пластичности двигательного акта. Предполагается, что в основе БП (идиопатический паркинсонизм) лежит сочетание взаимодействующих факторов, которые могут быть разделены на три категории: возрастные, генетические и факторы внешней среды. По данным разных исследователей распространенность БП колеблется от 65 до 200, а в Украине — 133 на 100 000 населения. Заболеваемость БП у лиц до 40 лет незначительна, увеличивается после 50 лет и достигает максимума в возрасте 65–70 лет.

Современные достижения в области изучения патогенеза БП, создание ряда новых лекарственных препаратов и схем их применения позволяют существенно продвинуться вперед в лечении БП, но одновременно требуют от врача глубоких знаний нейрохимии мозга, особенностей нейромедиаторного обмена в норме и патологии, вопросов дифференциальной диагностики БП с вторичным паркинсонизмом. Рационально подобранная схема лечения БП позволяет добиться оптимального качества жизни больных на протяжении длительного времени. В современной стратегии медикаментозной терапии БП принято выделять три этапа, предусматривающих так называемые стандарты лечения начальных стадий заболевания (включая нейропротекцию) развернутой БП, поздних стадий болезни, осложненных побочными явлениями многолетней дофаминергической терапии. Поскольку медикаментозная терапия БП является пожизненной, лечебная программа каждого пациента должна быть индивидуализирована с учетом выраженности отдельных симптомов заболевания, степени функциональной дезадаптации, а также наличия побочных эффектов терапии.

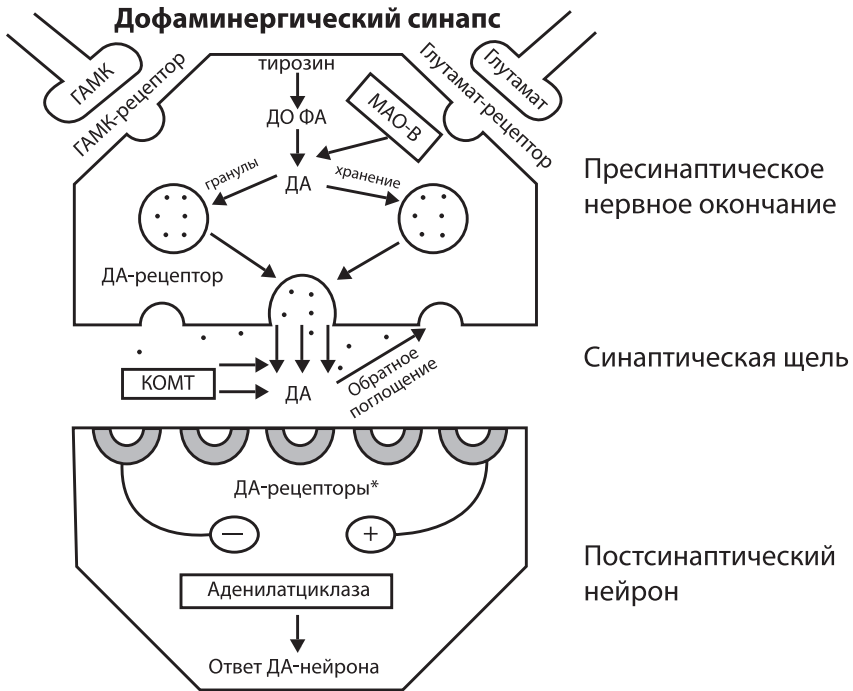
В предлагаемом издании изложены современные данные о патогенезе БП, нейромедиаторной концепции развития заболевания, показана роль блокаторов глутаматных (НМДА) рецепторов в комплексной патогенетической терапии БП и других заболеваний ЦНС. Отдельно представлены показания и противопоказания к назначению Неоми-

дантана — современного препарата из класса амантадина — на разных этапах лечения БП. Разработка стратегии и тактики комплексной патогенетической терапии при БП является приоритетной тематикой отдела клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы Института геронтологии (регистрационный номер 005.95) для внедрения в практику.

Методические рекомендации предназначены для врачей-неврологов, занимающихся вопросами диагностики и этапной терапии болезни Паркинсона, лечения вирусных заболеваний ЦНС, реабилитацией после черепно-мозговой травмы, инсульта и т.д.

### **Патогенетические основы развития болезни Паркинсона.**

Клинические симптомы БП (акинезия-ригидность-тремор) возникают вследствие резкого уменьшения синтеза дофамина (ДА) в черной субстанции и полосатом теле. В норме количество ДА в этих образованиях в сотни раз превышает его концентрацию в других структурах мозга, что с несомненностью указывает на важную роль дофаминергической трансмиссии в деятельности экстрапирамидной системы. Синтез ДА происходит в телах ДА-нейронов нигро-стриатного комплекса. Здесь медиатор образуется в виде небольших гранул-пузырьков, которые по аксонам транспортируются к пресинаптической мембране (рис. 1). Под влиянием нервного импульса происходит выход квантов ДА в синаптическую щель и воздействие на ДА-рецепторы постсинаптической мембраны с эффектом ее деполяризации. Предполагается, что около 80% ДА поглощается в пресинаптическое пространство по механизму обратного захвата (reuptake) или инактивируется при помощи ферментов катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ) или моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б). Среди факторов, способствующих дегенерации и апоптозу ДА-нейронов ключевое значение имеют такие расстройства внутриклеточного метаболизма как нарушение митохондриального дыхания и энергетический дефицит нейрона, усиление свободнорадикального окисления с образованием агрессивных перекисей, избыточное накопление свободных ионов  $Ca^{2+}$ , повышение активности эксайтотоксина глутамата.



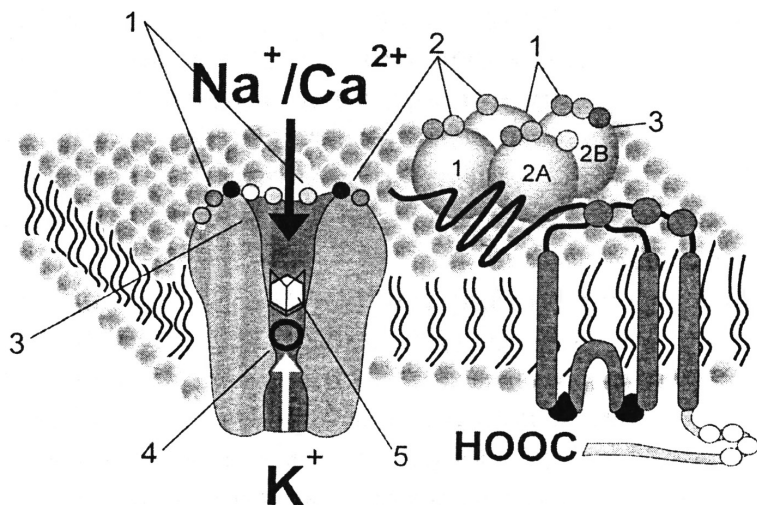
\*ДА-рецепторы включают  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ , подтипы

**Рис. 1.** Дофаминергический синапс

## Роль глутамата в нейромедиаторном обмене при БП и других заболеваниях ЦНС

L-глутамат – главный возбуждающий медиатор в мозге животных. Глутамат обнаруживается во всех отделах ЦНС, т.к. он является не только нейромедиатором, но и предшественником других аминокислот. Тела глутаматергических нейронов находятся в коре больших полушарий, обонятельной луковице, гиппокампе, черной субстанции, мозжечке, сетчатке. Глутаматергические синапсы существуют в миндалине, стриатуме, на клетках-зернах мозжечка. Основные нисходящие пути идут от пирамидных клеток новой коры и гиппокампа. Эти тракты включают в себя кортикостриарный, энториально-гиппокампальный, а также гиппокампальные и корковые пути к различным гиппокампальным, таламическим и стволовым ядрам.





**Рис. 2.** Структура NMDA-рецептора

Участки связывания:

- 1 – глутамат NMDA    2 – глицин    3 – Zn    4 – Mg  
 5 – мидантан (фенциклидиновый сайт)

Глутамат – заменимая кислота, не проникает через ГЭБ, не поступает в мозг через кровь. Синтез осуществляется в мозге, в основном внутринейронально, хотя малая доля общего пула глутамата находится в астроцитах. Глутамат может быть синтезирован из альфа-кетоглутарата путем прямого восстановительного аминирования или трансаминирования, из глутамина, а также из орнитина.

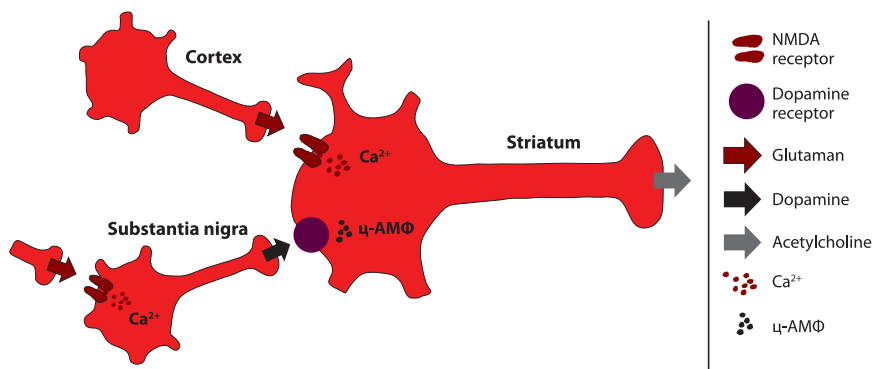
Возбуждающий нейротрансмиттер глутамат может вызывать повреждение и смерть ДА-нейронов, в связи с чем повреждающее действие глутамата на нейроны обозначены термином «токсичность возбуждающих аминокислот», или «эксайтотоксичность». Эксайтотоксичность глутамата опосредуется NMDA-рецепторами, названными по специфическому антагонисту N-метил-D-аспартату. При взаимодействии глутамата с этими рецепторами открываются ионные каналы нейронной мембраны и осуществляется вход глутамата в нейрон. Экстенсивное связывание глутамата NMDA-рецепторами приводит к усилению тока  $Ca^{2+}$  в нейрон через каналы NMDA-рецепторов. В связи с тем, что уси-

ление тока  $\text{Ca}^{2+}$  является одним из ведущих механизмов гибели нейрона, можно полагать, что механизм эксайтотоксичности глутамата при БП связан с массивным входом  $\text{Ca}^{2+}$  в ДА-нейроны черной субстанции. Предложена гипотеза о ключевой роли гиперактивации глутаматергических структур субталамического ядра в патогенезе БП, осуществляющего релейную передачу кортико-нигральных глутаматергических влияний. Гипотеза постулирует важное значение глутаматного повреждения нигральных ДА-нейронов, начиная с ранних, доклинических стадий заболевания. NMDA-рецепторы (рис. 2). состоят из пяти субъединиц, которые являются гликопротеидлипидными комплексами.

NMDA-рецептор представляет собой целый рецепторно-ионофорный комплекс, включающий в себя: 1) сайт специфического связывания медиатора (L-глутаминовой кислоты); 2) регуляторный, или коактивирующий сайт специфического связывания глицина; 3) аллостерические модуляторные сайты, расположенные на мембране (полиаминовый) и в ионном канале (сайты связывания фенциклидина, двухвалентных катионов и потенциалзависимый  $\text{Mg}^{2+}$ -связывающий участок). Ионы  $\text{Mg}^{2+}$  селективно блокируют активность рецепторов при высокой гиперполяризации или деполяризации. Глицин усиливает ответы NMDA-рецептора, увеличивая частоту открывания канала. При полном отсутствии глицина рецептор не активируется L-глутаматом. Известно, что NMDA-рецепторы играют важную роль в процессах обучения и памяти. Они участвуют в формировании долговременной потенции в гиппокампе. Существуют данные о вовлечении NMDA-рецепторов в процессы пространственного обучения. Показано, что неконкурентный блокатор NMDA-рецепторов, МК-801 при системном введении нарушает обучение животных в водном лабиринте.

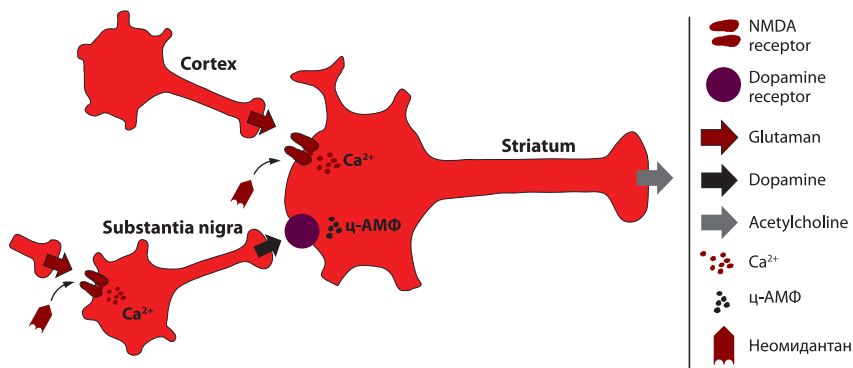
Глутамат является наиболее важным возбуждательным медиатором в ЦНС. Участком связывания для глутамата являются NMDA-рецепторы, названные по специфическому антагонисту N-метил-D-аспартату (NMDA). NMDA-рецепторы регулируют приток кальция. При физиологических условиях связь глутамата с NMDA-рецепторами открывает купиремый рецептором кальциевый канал и возникающий в результате этого приток кальция приводит в движение межнейрональный

метаболический процесс. В норме возбуждающая глутаматергическая трансмиссия от коры головного мозга к стриатуму находится в равновесии с ингибирующей дофаминергической трансмиссией от черной субстанции к стриатуму. При этом активация ДА-рецепторов приводит к усилению антиглутаматных процессов путем высвобождения ц-АМФ (рис.3). Глутамат как возбуждающий нейротрансмиттер стриатных нейронов регулирует двигательную активность.



**Рис. 3.** Нормальное взаимодействие между нейронами в substantia nigra, corpus striatum и cortex

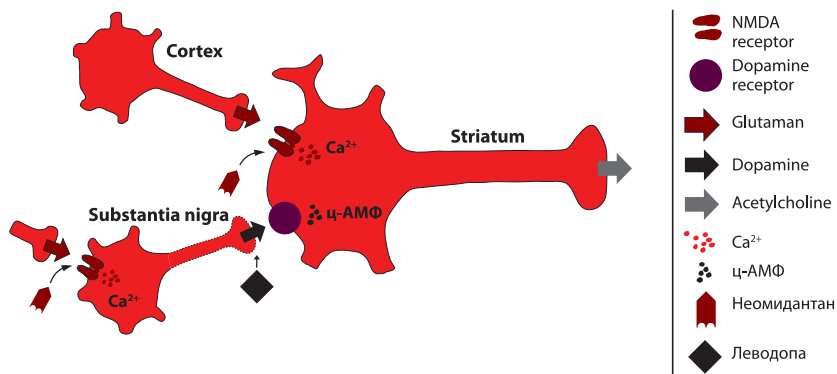
Стриатум получает глутаматергические аксоны почти из всех областей новой коры с наибольшим числом проекций от моторных и сенсорных ее областей. Холинергические и дофаминергические нейроны имеют рецепторы для глутамата, а глутаматергические корковостриатные аксоны – ДА-рецепторы, что свидетельствует о наличии взаиморегуляции при помощи аксо-аксональных контактов. При взаимодействии глутамата с дофаминергическими нейронами открываются ионные каналы нейрональной мембраны, через которые осуществляется ток  $Ca^{2+}$  в нейрон. Можно полагать, что существует механизм компенсаторного усиления глутаматергической передачи при нарушении активности дофаминергических нейронов, но лишь на ранних стадиях БП, поскольку дальнейшее развитие заболевания сопровождается нейротоксическим эффектом глутамата, ускоряющим прогрессирование нейродегенеративного процесса.



**Рис.4.** Действие Неомидантана на ранней стадии болезни Паркинсона

На ранних стадиях болезни (рис. 4) нейроны стриатума снижают высвобождение  $Ca^{2+}$  из микровезикул пресинаптических нейронов s.nigra, вследствие чего возникают условия, способствующие дегенерации дофаминергических нейронов, развивается дисбаланс между ингибирующим и активирующим воздействием глутамата на синтез ДА. Клиническим отражением этой нейромедиаторной дисрегуляции является акинезия, ригидность, брадифрения. Последующее увеличение активности глутамата приводит к увеличению притока  $Ca^{2+}$  к дофаминергическим нейронам, вызывая нейротоксический эффект. На продвинутых стадиях БП эксайтотоксическая функция глутамата становится доминантной, что вызывает дальнейшее прогрессирование заболевания, усиление клинических симптомов болезни. В этих случаях с помощью антагонистов NMDA-рецепторов в сочетании с препаратами леводопы можно повлиять на патологические взаимодействия между нейронами s.nigra, стриатума и коры головного мозга. Тормозные влияния на гиперактивность глутамата вызывают нейропротекторный эффект в отношении дофаминергических нейронов (рис.5).

Активация глутаматных рецепторов является универсальным патохимическим процессом, вызывающим повреждение нервной клетки при целом ряде патологических состояний. Нейромедиаторная роль глутаминовой кислоты заключается в способности вызывать деполяризацию мембраны нейрона и, следовательно, увеличение проводимости ионов



**Рис. 5.** Действие комбинированной терапии Неомидантан+Леводопа на поздней стадии заболевания

$\text{Ca}^{2+}$ . Медиаторная функция находится в тесной связи с обменом  $\text{Ca}^{2+}$ , что дает возможность говорить о глутаматно-кальциевом каскаде. Действие глутамата проявляется через взаимодействие со специфическим нейрорецептором, имеющим белковую структуру и относящимся по своей природе к клеточным гликопротеидам. Нарушение биохимических процессов, наблюдаемое при ряде повреждений ЦНС, таких как БП, ОНМК, черепно-мозговая травма и т.д., запускает глутаматно-кальциевый каскад, приводит к разнообразным изменениям клеточного метаболизма, обусловленных, в первую очередь, активацией мембранной проницаемости, перемещением  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки.

Указанное явление способствует нарушению фундаментальных клеточных процессов, разобщению окислительного фосфорилирования, образованию свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к усилению процессов ПОЛ, апоптозу и гибели нейронов. Нарушение глутаматергической передачи рассматривают в настоящее время также в качестве ведущего фактора в патогенезе таких заболеваний как эпилепсия, хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др.

Обосновано положение о том, что различные заболевания ЦНС, сопровождающиеся нейрональной потерей вследствие глутаматной эксайтотоксичности, могут быть мишенью для лечения блокаторами NMDA-рецепторов. Этот список, наряду с болезнью Паркинсона, включает це-

ребральную ишемию после ОНМК или вследствие посттравматического поражения, особенно в зоне penumbra. Заболевания типа эпилепсии, когнитивные нарушения, шизофрения и нейропатические боли рассматриваются в настоящее время как кандидаты для лечения блокаторами глутамата. Показан нейропротекторный эффект блокаторов (антагонистов) глутаматных рецепторов на моделях паркинсонизма и инсульта.

В неврологической клинике в качестве блокаторов или антагонистов глутамата широко применяют производные аминоксантамина (амантадин, мидантан, неомидантан) — препараты, селективно “распознающие” фенциклидиновый NMDA сайт (см. рис.2).

### **Антагонист NMDA-рецепторов Амантадин в лечении болезни Паркинсона**

Амантадин был синтезирован в США как противовирусный препарат под названием Симметрел и использовался при массовой профилактике гриппа, вызываемого вирусом типа A<sub>2</sub>. Впервые результаты исследования амантадина для лечения паркинсонизма описали в 1969г. Schwab и Poshanzer. Находившаяся под их наблюдением женщина, страдавшая паркинсонизмом, в течение 5 недель принимала для предупреждения гриппа амантадин (2 раза в день по 100 мг). Одновременно она отметила значительное уменьшение скованности, тремора и акинезии. После отмены препарата эти симптомы усилились вновь. В дальнейшем авторы изучали в течение 6 месяцев действие амантадина на 160 больных паркинсонизмом с помощью плацебо-контролируемого исследования и обосновали клинические показания к применению препарата на всех стадиях течения БП. Первый отечественный аналог амантадина — мидантан был синтезирован в начале 70-х годов в Рижском институте органического синтеза. Впоследствии было показано, что амантадин стимулирует выброс ДА из пресинаптических окончаний, уменьшает обратный захват ДА в синапсе, тормозит глутаматергические влияния лобной коры на полосатое тело и обладает отчетливым холиноблокирующим эффектом. Как антагонист глутаматных рецепторов амантадин способен реализовать свое действие на уровне “эксайтотоксического каскада”.

Показано увеличение обратного захвата ДА в стриатуме на 7-й день после применения амантадина в дозе 40 мг/кг, что предположительно объясняется модулированием ионотропными глутаматными рецепторами активности дофаминового транспортёра путем регулирования его фосфорилирования. Установлено, что пик концентрации препарата прослеживается от двух до восьми часов после однократного приема. Фармакотерапевтическая эффективность амантадина подтверждена во многих специальных исследованиях. Разную степень улучшения самочувствия отмечают 66% пациентов, причем по данным различных авторов препараты класса амантадина чаще влияют на акинезию и ригидность, меньше – на тремор.

Оптимальной дозой амантадина считают 200-300 мг в день. В настоящее время широко применяют различные препараты из класса амантадина – Неомидантан, Мидантан, Симметрел, ПК-Мерц, каждый из которых содержит в одной таблетке 100 мг активного амантадина, а также глюкуронид мидантана – глудантан (табл. 1).

*Таблица 1*

### **Препараты Амантадина**

<b>Международное название</b>	<b>Патентованные торговые названия препаратов</b>
Амантадина гидрохлорид	Симметрел, Неомидантан, Мидантан, Вирегит, Амантадин
Амантадин сульфат	ПК-Мерц, Гофкомант, Амантадин-бета
Мидантана глюкуронид	Глудантан

Сравнение эффективности аналогов амантадина не проводилось. Поэтому при выборе препарата для длительного лечения принято проводить последовательную замену препаратов-аналогов. Для индивидуального лечения выбирают более эффективный препарат, дающий меньше побочных эффектов.

Амантадин может быть рекомендован как средство для начальной терапии БП у пациентов с преобладанием ригидности и гипокинезии. Стартовая доза для всех представителей класса амантадина составляет 100 мг в сутки. При необходимости доза повышается на 100 мг в неделю до суточной дозы 300 мг у пациентов молодого и среднего возраста и не

более 200 мг у пожилых больных. Дальнейшее повышение дозы обычно не приводит к клиническому улучшению, но значительно повышает риск развития побочных эффектов. Поскольку амантадин имеет достаточно длительный период полувыведения, суточную дозу необходимо разделить на 2 приема. Также выпускается лекарственная форма амантина для внутривенного капельного введения, которая применяется при развитии акинетических кризов и в период вынужденной отмены противопаркинсонических препаратов у больных при хирургических вмешательствах.

Амантадин может быть эффективен как в виде монотерапии в начальных стадиях БП, позволяя отсрочить момент назначения леводопы, так и в качестве дополнения к препаратам леводопы на поздних стадиях заболевания, способствуя удлинению действия Леводопы, уменьшению леводопы-вызванных гиперкинезов, купированию акинетических кризов.

В последние годы обсуждается нейропротекторная роль амантина, что связывают с его свойствами антагониста рецепторов возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, ограничивать кальциевый ток. При ретроспективном изучении более 800 больных БП установлено, что у получавших амантадин продолжительность жизни была на 2 года достоверно выше, чем у не получавших.

### **Применение амантина (Неомидантана) при других заболеваниях ЦНС**

**Инсульт.** Теоретическим обоснованием применения амантина при ОНМК и его последствиях является энергетический дефицит вследствие ишемии, который является причиной деполяризации мембран и высвобождения эксайтотоксического глутамата, вызывающего вазоконстрикцию, повышение проницаемости стенок сосудов. Избыточное внутриклеточное накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в ишемизированных нейронах и переход его в активную форму за счет связывания с внутриклеточным рецептором кальмодулином вызывает активацию клеточных ферментов, обуславливающих образование  $\text{NO}$ , свободных радикалов, разрушение внутриклеточных белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот и гибель клетки. Назначение препаратов амантинового ряда (Неомидантан) на



всех этапах постинсультной реабилитации может способствовать нейропротекции поврежденных ишемизированных нейронов.

**Черепно-мозговая травма.** Целесообразность включения препаратов амантадина в комплексную терапию сотрясения головного мозга вследствие травматических его повреждений объясняется повышением у больных титров антител к изолированному и очищенному фрагменту NMDA-рецепторов, нарастающим через 48 часов и на 4-е -7-е сутки с момента травмы. Нейротоксический эффект глутамата при этом проявляется через взаимодействие со специфическим нейрорецептором, имеющим белковую структуру, изменением клеточного метаболизма, активацией мембранной проницаемости, перемещением  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки. Эти изменения свидетельствуют об участии глутаматного комплекса и процесса ПОЛ в мембраноповреждающих механизмах при травме ЦНС и служат своеобразным тестом при установлении факта травматического воздействия на головной мозг. Применение амантадина в дозе 200 мг в сутки вызывало у больных улучшение памяти, внимания после приема препарата в течение 6-12 недель.

**Грипп типа А.** Эффективность амантадина (Неомидантана) в профилактике и лечении вирусных поражений основана на принципе блокирования препаратом реакции проникновения вирусов внутрь клетки и высвобождения генетического материала вируса после проникновения.

**Хронический гепатит С.** Лечение амантадином вызывает нормализацию ALT и снижение HCV RNA после 7-месячного приема препарата, улучшение биохимических и вирусологических маркеров поражения печеночной паренхимы у пациентов, не отвечающих на лечение интерфероном.

**Диабетическая периферическая нейропатия.** Перспективы применения препаратов амантадина при этом виде патологии основаны на иммунохимической детекции транспортеров глутамата и глутаматных рецепторов в периферических тканях больных сахарным диабетом, так как  $\text{NR}_1$  подтип NMDA-рецептора равным образом экспрессируется как в мозге, так и в периферической ткани.

Применение амантадина в виде внутривенных инъекций значительно уменьшало болевые явления, вызванные нейропатией. Эффект воздействия длился около недели.

## **Неомидантан (амантадина гидрохлорид) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона**

Фармакокинетика препарата Неомидантан (производства OlainFarm, Латвия) предусматривает хорошее (55-90%) его всасывание из желудочно-кишечного тракта, максимальную концентрацию в плазме крови через 4 часа. До 60-70% принятой пероральной одноразовой дозы Неомидантана связывается с белками плазмы, период полувыведения активного вещества составляет 11-15 часов для пациентов с нормальной функцией почек. Установлено, что Неомидантан проникает через ГЭБ, а его концентрация в ликворе достигает половины от концентрации в крови.

Исследование динамики высвобождения активного вещества (биодоступность «in vitro») из капсулы Неомидантана, содержащей 100 мг амантадина гидрохлорида показало, что уже в первые 5 минут после приема высвобождается из препарата более 60% активной субстанции, в то время как для таблеток уровень высвобождения амантадина гидрохлорида за этот период не превышает 4%. Показано, что 100% уровень высвобождения амантадина гидрохлорида наблюдается для капсул (Неомидантан) – в течение 15 минут, а для таблеток – в течение свыше 45 минут, в связи с чем есть основания полагать, что Неомидантан (100 мг в капсуле) более эффективен в сравнении с таблетками указанной дозировки.

В отделе клинической физиологии и патологии экстрапирамидной системы и Центре паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины проведено изучение эффективности Неомидантана у 36 больных БП среднего и пожилого возраста при курсовом назначении препарата в течение 25 дней и последующем продолжении приема в амбулаторных условиях. Препарат применялся в качестве монотерапии при начальных стадиях заболевания, а также в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами при более выраженных стадиях БП. Назначение Неомидантана в дозе 100 мг дважды в сутки вызывало положительное влияние на отдельные симптомы БП более чем у 60% больных. В качестве монотерапии препарат вызывает улучшение состояния больных уже через 3-8 дней, иногда сразу после приема первых доз препарата, реже на 10-15 день лечения. Неомидантан оказывал влияние на акинезию и ригидность и меньше – на дрожание. У большинства больных, по-

лучавших препарат, отмечалось улучшение общего самочувствия, двигательной активности, настроения. Часто восстанавливались тонкие движения, например, способность застегивать пуговицы, шнуровать обувь. У нескольких больных, страдавших мышечными и суставными болями, которые нередко сопутствуют паркинсонизму, в ходе лечения боли прекратились. Вместе с тем не достигнуто значительного уменьшения таких часто встречающихся вегетативных нарушений, как повышенная саливация и сальность кожи лица.

Наиболее эффективной оказалась комбинация Неомидантана с леводопасодержащими препаратами и холиноблокаторами. Эффективность Неомидантана не зависела от тяжести БП, однако степень воздействия на акинетико-ригидный синдром является более выраженной при начальных и выраженных стадиях болезни.

Значительное улучшение в результате лечения отмечено у 32%, умеренное улучшение – у 68% больных. Почти закономерно к 4-5 неделе лечения эффект несколько редуцировался, вновь нарастали скованность и дрожание, однако в дальнейшем, особенно после 2-3 месяцев лечения, прием Неомидантана приводил к стойкому улучшению.

Влияние Неомидантана оценивалось также по данным электромиографии (ЭМГ), которая считается облигатным методом для диагностики БП и оценки эффективности антипаркинсонической терапии. Так, в 57% наблюдений отмечено уменьшение количества ЭМГ III типа с “залповой” активностью при одновременном увеличении количества кривых I типа, отражающих нормализацию электрогенеза. Лечение Неомидантаном вызывало тенденцию к уменьшению средних показателей амплитуды биопотенциалов мышц в покое как в “залпах”, также и в межзалповых промежутках, а также при близких синергиях, составляя  $306,6 \pm 25,7$  мкВ до лечения и  $393,4 \pm 43,1$  мкВ после лечения ( $p=0,05$ ). Лечение Неомидантаном в ряде случаев вело к восстановлению нормальных реципрокных взаимоотношений.

Следует подчеркнуть необходимость соблюдения режима дозирования Неомидантана. В наших наблюдениях Неомидантан назначался первоначально по 100 мг после завтрака и ужина, редко – 3 раза (суточная доза 300 мг). С увеличением дозы препарата эффек-

тивность лечения не нарастала, а вероятность усиления побочных явлений значительно увеличивалась. При отсутствии положительных результатов лечения в течение первых 15 дней дальнейшее его назначение нецелесообразно.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Неомидантан можно применять в комбинированной терапии со всеми известными классами противопаркинсонических препаратов (холиноблокаторы, леводопасодержащие, агонисты ДА рецепторов, ингибиторы MAO-Б, ингибиторы КОМТ), так как действие препарата потенцируется. Неблагоприятной считается комбинация препарата с такими средствами как триамтерен и гидрохлортиазид.

Неомидантан в сочетании с:

- антигипертензивными средствами – метилдофа и метирозин – усиливает экстрапирамидные расстройства (дискинезии, тремор и др.);
- антихолинергическими средствами – усиливает атропиноподобные побочные действия (сухость во рту, учащение сердцебиений, нарушение зрения, запоры и т.п.);
- антагонистами дофаминовых рецепторов (метоклопрамид и домперидон), а также тетрабеназином усиливает экстрапирамидные расстройства.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к амантадину или вспомогательным веществам, эпилепсия, психозы, тяжелая почечная недостаточность, язва желудка, беременность и период кормления грудью (так как препарат проникает в материнское молоко). Относительными противопоказаниями являются доброкачественная гиперплазия предстательной железы, закрытоугольная глаукома.

**Лекарственная форма** – капсулы. Одна капсула содержит в качестве активного вещества 100 мг амантадина гидрохлорида и вспомогательные вещества (лактоза, картофельный крахмал, стеариновая кислота).

**Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутрь после еды, капсулу следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

**Болезнь Паркинсона:** Начальная доза – 100 мг (одна капсула) Неомидантана в день. Через неделю после начала лечения дозу увеличивают до 100 мг 2 раза в день. Интервал между дозами должен быть не менее 8-10 часов. Во время терапии может развиваться привыкание, поэтому через определенное время необходимо увеличивать дозу. Максимальная суточная доза составляет 300-400 мг. Пожилым людям и больным с почечной недостаточностью дозу уменьшают, с 65-летнего возраста и старше суточная доза препарата не должна превышать 100 мг.

**Постгерпетическая невралгия:** 100 мг 2 раза в день в течение двух недель, при необходимости терапию продолжают еще 2 недели для уменьшения постгерпетического невралгического болевого синдрома.

**Грипп типа А:** взрослым и детям старше 10 лет проводят лечение Неомидантаном в дозе – 200 мг в день в течение 4-5 дней, для профилактики – 100 мг в день обычно в течение 6 недель или 2-3 недели после вакцинации против гриппа. Пожилым пациентам и пациентам старшего возраста препарат назначают по 100 мг в день с интервалом не менее одного дня.

**Побочные явления** – общие для всей группы препаратов амантадина. Неомидантан относительно хорошо переносится. При соблюдении рекомендованных дозировок побочные эффекты редки. Возможна нервозность, затруднения концентрации внимания, нарушения сна, головокружение, судороги, спутанность сознания, галлюцинации, затуманенность зрения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диспепсия, в отдельных случаях – *livedo reticularis* (преходящая сетчатая синевато-красная окраска кожи) и периферические отеки, задержки мочи (у предрасположенных пациентов). Редко: лейкопения, кожные высыпания. В этих случаях дозу уменьшают или прекращают прием лекарства. При необходимости назначают симптоматическую терапию. В наших наблюдениях гастроэнтерологические побочные явления отмечались в 4%, неврологические – в 11% случаев, психические – в 9% случаев. При снижении дозы препарата побочные явления уменьшались или исчезали.

## Выводы.

1. Неомидантан эффективен в виде монотерапии на начальных и умеренно выраженных стадиях БП, позволяет отсрочить момент назначения леводопасодержащих препаратов, а также в качестве дополнения к препаратам леводопы на поздних стадиях заболевания, способствуя удлинению времени полезного действия леводопы, сглаживанию моторных флюктуации и купированию акинетических кризов.
2. Анализ эффективности курсового лечения Неомидантаном больных БП (по 100 мг утром и вечером, в течение 25 дней) по данным динамики клинической симптоматики заболевания позволил выявить значительное улучшение в 32% наблюдений, умеренное – в 68% больных.
3. Неомидантан вызывает улучшение двигательной активности больных БП, оказывая преимущественное влияние на акинезию и ригидность.
4. Противопаркинсонический эффект Неомидантана проявляется, в основном, к 3-8 дню от начала приема.
5. При выраженных стадиях БП Неомидантан в сочетании с леводопасодержащими препаратами вызывает леводопазэкономный эффект, уменьшает побочные явления многолетней леводопатерапии.

В соответствии с постановлением Кабинета Министров Украины № 1499 от 16.11.2001г. и Приказом МЗ Украины № 169 от 14.04.2003г. «Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади та установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів» препарат Неомидантан входит в перечень бесплатного обеспечения больных болезнью Паркинсона.

### **Перечень рекомендованной литературы**

1. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. – М., 1997. – 195 с.
2. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В. Болезнь Паркинсона. – М.: Медицина, 2002. – 334 с.
3. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под редакцией В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.:МЕДпресс-информ, 2002. -587 с.
4. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М. МЕДпресс, 1999. – 414 с.
5. С. W. Olanow, R. L. Watts, W. C. Koller. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment Guidelines, Neurology, 2001, Vol. 56, 11 (suppl.5), p. 1-88.

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**