

# С чего начинать терапию ранних стадий болезни Паркинсона?

*И.В. Литвиненко, И.В. Красаков*

Назначение и коррекция симптоматической терапии на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП) являются не менее сложными вопросами, чем подбор лечения двигательных расстройств на поздних стадиях. Основанием для выбора между имеющимися в арсенале препаратами в данном случае являются клинические рекомендации, в которых достаточно ультимативно предложены варианты лечения. Включение того или иного препарата в рекомендации зависит от систематического обзора доказательств эффективности и/или безопасности, проведенного в отношении лекарственного средства. В данной статье уточняется место амантадина сульфата в терапии ранних стадий БП. Показано, что, несмотря на отсутствие достаточного количества современных исследований в отношении амантадина сульфата, есть основания для его назначения на ранних стадиях БП. Подробно обсуждены вопросы назначения амантадина сульфата в качестве монотерапии, а также в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов.

**Ключевые слова:** амантадина сульфат, болезнь Паркинсона, терапия, ранние стадии, агонисты дофаминовых рецепторов.

Подбор стартовой симптоматической терапии ранних стадий болезни Паркинсона (БП) остается актуальным вопросом, от решения которого во многом зависит дальнейшая преимущество и эффективность лечения заболевания.

Основопологающим документом, регламентирующим медикаментозную коррекцию данного патологического состояния, в нашей стране являются клинические рекомендации “Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма” [1]. Согласно данным рекомендациям, в качестве начальной терапии БП могут применяться ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) типа В, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), производные адамантана, антихолинэргические средства, препараты леводопы. Тактика выбора терапии зависит от возраста пациента, стадии заболевания, инвалидизирующих симптомов, трудовой и повседневной активности пациента.

Наиболее высоким уровнем убедительности и достоверности в приведенных рекомендациях в качестве препаратов первой линии для монотерапии ранней стадии БП обладают ИМАО типа В, АДР и препараты леводопы. Так, у пациентов с легкими двигательными нарушениями независимо от возраста в качестве начальной терапии следует

использовать ИМАО типа В, а у пациентов с умеренно выраженными двигательными нарушениями и в возрасте до 70–75 лет рекомендуется начинать лечение с АДР. При наличии у пациентов выраженных двигательных расстройств и/или выраженных когнитивных нарушений и серьезных соматических заболеваний, а также у лиц пожилого возраста предпочтение отдается препаратам леводопы.

Важной группой препаратов противопаркинсонической терапии являются амантадины. Основным представителем данной группы является амантадина сульфат, фармакокинетический профиль которого существенно отличается от амантадина гидрохлорида, за счет чего он может применяться в более высоких дозах и признан более эффективным [2]. Еще одним важным отличием амантадина сульфата от амантадина гидрохлорида является наличие инфузионной формы. Амантадин в отличие от препаратов леводопы не повышает уровень гомоцистеина. Патогенетическая роль данной аминокислоты в формировании когнитивных нарушений и эндотелиальной дисфункции при БП активно обсуждается [3, 4].

Использование амантадина на развернутых стадиях БП изучено достаточно подробно, и в настоящее время он заслуженно занимает лидирующее место среди препаратов для коррекции дискинезий “пика дозы” (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1). В то же время вопрос использования амантадина сульфата в качестве препарата для терапии ранних стадий БП довольно противоречив и, на наш взгляд, требует уточнения.

Основные исследования по оценке эффективности амантадина при БП были проведены в 1970-х годах, они достоверно показали, что его применение снижает выраженность всех двигательных симптомов заболевания [5, 6]. Возможно, эти исследования не соответствуют современным требованиям, однако именно они явились фунда-

**Игорь Вячеславович Литвиненко** – докт. мед. наук, профессор, нач. кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Минобороны России, Санкт-Петербург.

**Игорь Вячеславович Красаков** – канд. мед. наук, преподаватель кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Минобороны России; рук. центра экстрапирамидных заболеваний ФГБУ “Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова” МЧС России, Санкт-Петербург. Контактная информация: Литвиненко Игорь Вячеславович, litvinenkoiv@rambler.ru

ментом для обоснования применения амантадина при БП. К сожалению, с тех пор не проводилось дополнительных масштабных исследований, способных оценить вклад монотерапии амантадина сульфата в лечение ранних стадий БП на должном уровне, что помешало ему занять достойное место в соответствующем разделе клинических рекомендаций. Иным образом дела обстоят с группой ИМАО типа В, симптоматический эффект которых крайне низкий, но при этом данные лекарственные средства являются на сегодняшний день препаратами первой линии для лечения больных БП с легкими двигательными расстройствами. Однако клиническая практика показывает, что выраженность противопаркинсонического эффекта амантадина сульфата может быть выше, чем у препаратов ИМАО типа В [7].

В зарубежных рекомендациях противопаркинсонический эффект амантадина в качестве монотерапии, а также дополнительной терапии был оценен как “вероятно эффективен”, в отечественных же рекомендовано применять производные адамантана у пациентов при непереносимости дофаминергических средств и в некоторых других случаях (например, при невозможности исключить лекарственный паркинсонизм) в качестве начальной монотерапии (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 3) [8]. Однако на самом деле эффективность терапии амантадином при БП была неоднократно продемонстрирована через призму его влияния на дискинезии.

Леводопаиндуцированная дискинезия является серьезным двигательным осложнением терапии БП [9]. Она развивается у 50% пациентов с БП в течение 5 лет после начала лечения леводопой. Факторы риска развития леводопаиндуцированной дискинезии включают женский пол, низкий индекс массы тела, более молодой возраст начала заболевания, выраженные двигательные расстройства и высокие дозы леводопы. Из-за высокой вероятности развития дискинезии препараты леводопы менее предпочтительны в качестве начального лечения БП, особенно у молодых пациентов, хотя и являются наиболее эффективным средством лечения. Монотерапия АДР может отсрочить начало дискинезии, однако более половины пациентов, которые начинают прием АДР в качестве первоначального лечения, спустя 4–5 лет переходят на монотерапию леводопой (в связи с развитием побочных эффектов) или на комбинацию АДР и препаратов леводопы (с целью получения должного симптоматического эффекта) [10]. Как уже упоминалось, среди препаратов, воздействующих на дофаминергические пути, амантадин является единственным лекарственным средством, в отношении которого проведено достаточное количество исследований, подтвердивших его антидискинетический эффект. Данные исследования в основном были нацелены на пациентов с уже развившейся дискинезией [11, 12]. Однако не менее важным вопросом является оценка профилактического влияния

амантадина на развитие дискинезии при БП. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, показавшего, что назначение амантадина в качестве начальной терапии у пациентов с впервые диагностированной БП позволяет снизить частоту возникновения дискинезии, при этом обладая достаточным симптоматическим эффектом в отношении двигательных расстройств [13]. Более того, начало терапии с применения амантадина с последующим добавлением АДР имеет тенденцию снижать частоту возникновения дискинезии по сравнению с применением АДР в качестве монотерапии. Позднее подобные результаты были также получены в работе С.С. Wang et al. [14]. Полученные данные демонстрируют возможность использования амантадина в качестве начальной терапии у пациентов с впервые диагностированной БП до начала приема агонистов дофаминовых рецепторов.

Как известно, развитие дискинезии связано не только с дофаминергической денервацией, но и с хронической пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов леводопой [15]. Использование амантадина на ранней стадии БП позволяет избежать прямого воздействия на постсинаптические дофаминергические рецепторы и уменьшить пульсирующую стимуляцию по сравнению с использованием леводопы в качестве начального лечения.

Применение амантадина снижает выраженность некоторых осложнений терапии АДР. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании продемонстрировано, что применение амантадина снижает патологический гемблинг (игроманию) у пациентов с БП, получающих АДР [16]. Данное обстоятельство показывает обоснованность совместного использования АДР и амантадина.

Использование амантадина не приводит к развитию серьезных побочных эффектов. Сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) является наиболее распространенным нежелательным явлением, но оно не угрожает жизни и обратимо при прекращении лечения [17].

Отсутствие доказанных методов лечения симптомов БП, нечувствительных к леводопе, всё чаще побуждает клиницистов использовать в таких случаях амантадин. Так, проведенные исследования показали, что амантадин может оказывать положительное влияние на застывания [18, 19].

Сохранение максимальной двигательной активности является залогом успешного лечения БП. Имеются веские основания для использования амантадина с целью снижения утомляемости при БП [20]. Кроме того, проведенный метаанализ показал, что амантадин является наиболее эффективным средством для лечения синдрома хронической усталости при рассеянном склерозе, что стало основанием для его включения в клинические рекомендации (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [21, 22].

Ранее уже было показано, что применение амантадина у пациентов с БП является независимым предиктором

улучшения выживаемости [23]. До конца не известно, с чем связан этот эффект – с симптоматическим вкладом или с нейропротективными возможностями препарата. В настоящее время проводится исследование, дизайн которого позволит дифференцировать симптоматическое влияние от эффекта, “модифицирующего заболевание” за счет отсроченного начала терапии [24]. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что амантадин способен защищать нейроны от эксайтотоксического повреждения и влиять на пластичность нейронов [25].

Еще одним важным фактором, заставляющим задуматься об использовании амантадина сульфата в качестве препарата первой линии для лечения ранних стадий БП, является его возможность отодвигать сроки развития деменции. В исследовании показано, что длительность приема амантадина положительно коррелировала с продолжительностью заболевания до момента развития деменции ( $p = 0,0001$ ) [26]. Позднее в отечественной работе также была продемонстрирована возможность замедления трансформации умеренного когнитивного расстройства в деменцию у пациентов с БП [27]. Данный факт может отражать возможность влияния амантадина на прогрессирование болезни в целом за счет нормализации формирующейся гиперчувствительности NMDA-рецепторов (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат).

Таким образом, существуют весомые основания для назначения амантадина сульфата в качестве монотерапии у пациентов с БП с легкими двигательными нарушениями и в комбинации с АДР у пациентов с умеренно выраженными двигательными расстройствами. Амантадина сульфат не является конкурентом для агонистов дофаминовых рецепторов на ранних стадиях, наоборот, их комбинация наиболее обоснованна у пациентов с ранним дебютом и необходимостью профилактики дискинезии в будущем. Кроме того, при возникновении вопроса об эскалации терапии, при переходе с данной комбинации на прием препаратов леводопы требуется сохранять терапию амантадина сульфатом. И конечно, в настоящее время остро стоит вопрос о необходимости проведения исследований по оценке вклада амантадина сульфата в терапию ранних стадий БП для восстановления обоснованного места данного препарата в отечественных и международных рекомендациях.

### Список литературы

1. Министерство здравоохранения; Всероссийское общество неврологов; Некоммерческое партнерство “Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений”; Межрегиональная общественная организация “Общество специалистов по функциональной и стереотаксической нейрохирургии”; Общероссийская общественная организация “Союз реабилитологов России”; Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и

проблем, связанных со здоровьем: G20. G21.1. G21.2. G21.4. G23.1-23.3. G23.8. Год утверждения (частота пересмотра): 2021. Возрастная категория: взрослые. Пересмотр не позднее: 2023. М., 2021. 205 с.

2. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 1995;46:399-405.
3. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С., Могильная В.И., Шмелева В.М., Сахаровская А.А. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона – новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008;2(2):13-7.
4. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Полтавский И.Д. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски* 2017;117(6-2):3-10.
5. Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees JE. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1974 Apr;37(4):422-6.
6. Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology* 1975 Jul;25(7):603-6.
7. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *The Lancet. Neurology* 2021 Dec;20(12):1048-56.
8. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014 Apr;311(16):1670-83.
9. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 384 с.
10. Pilleri M, Antonini A. Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Drug Safety* 2015 Feb;14(2):281-94.
11. Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Archives of Neurology* 1999 Nov;56(11):1383-6.
12. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Isaacson SH, Nausieda PA, Truong DD, Agarwal P, Hull KL, Lyons KE, Johnson R, Stempin MJ. ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease (EASE LID study): a randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2017 Aug;74(8):941-9.
13. Kim A, Kim YE, Yun JY, Yang HJ, Lee WW, Shin CW, Park H, Jung YJ, Kim A, Kim Y, Jang M, Jeon B. Amantadine and the risk of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease: an open-label, pragmatic trial. *Journal of Movement Disorders* 2018 May;11(2):65-71.
14. Wang CC, Wu TL, Lin FJ, Tai CH, Lin CH, Wu RM. Amantadine treatment and delayed onset of levodopa-induced dyskinesia in patients with early Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2022 Apr;29(4):1044-55.
15. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M, Francardo V, Alcaccer C, Ding Y, Brambilla R, Fisone G, Jon Stoessl A, Bourdenx M, Engeln M, Navailles S, De Deurwaerdere P, Ko WK, Simola N, Morelli M, Groc L, Rodriguez MC, Gurevich EV, Quik M, Morari M, Mellone M, Gardoni F, Tronci E, Guehl D, Tison F, Crossman AR, Kang UJ, Steece-Collier K, Fox S, Carta M, Cenci MA, Bézard E. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 2015 Sep;132:96-168.
16. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Annals of Neurology* 2010 Sep;68(3):400-4.
17. Silver DE, Sahs AL. Livedo reticularis in Parkinson's disease patients treated with amantadine hydrochloride. *Neurology* 1972 Jul;22(7):665-9.
18. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *The Lancet. Neurology* 2015 Jul;14(7):768-78.

19. Lee JY, Oh S, Kim JM, Kim JS, Oh E, Kim HT, Jeon BS, Cho JW. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Journal of Neurology* 2013 Dec;260(12):3030-8.
20. Martinez-Martin P, Catalan MJ, Benito-Leon J, Moreno AO, Zamarrubide I, Cubo E, van Blercon N, Arillo VC, Ponzal M, Linazasoro G, Alonso F, Ruiz PG, Frades B. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Quality of Life Research* 2006 May;15(4):597-606.
21. Yang TT, Wang L, Deng XY, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 2017 Sep;380:256-61.
22. Министерство здравоохранения; Всероссийское общество неврологов; Национальное общество нейрорадиологов; Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний; Российский комитет исследователей рассеянного склероза. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G35.0. Год утверждения (частота пересмотра): 2022. Возрастная категория: взрослые, дети. Пересмотр не позднее: 2024. М., 2022. 121 с.
23. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, Prasad M, Rajput A, Basran P. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996 Jun;46(6):1551-6.
24. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *The Lancet. Neurology* 2021;20(12):1048-56.
25. Lustig HS, Ahern KV, Greenberg DA. Antiparkinsonian drugs and *in vitro* excitotoxicity. *Brain Research* 1992 Nov;597(1):148-50.
26. Inzelberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, Miniowich A, Strugatsky R, Ceravolo R, Logi C, Rossi C, Klein C, Rabey JM. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2006 Sep;21(9):1375-9.
27. Яблонская А.Ю., Федорова Н.В., Бельгушева М.Э. Влияние сульфата амантадина на когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(7):24-30.

## How to Start Therapy for Early Stages of Parkinson's Disease?

*I.V. Litvinenko and I.V. Krasakov*

Prescription and correction of symptomatic therapy at the early stages of Parkinson's disease (PD) are not less problematic than the choice of treatment for motor symptoms at the late stages. The choice between available drugs in this case is based on the clinical guidelines, categorically offering the treatment options. The inclusion of one or another drug in guidelines depends on the systematic review of evidences for efficacy and/or safety of specific drug. The present article specifies the place of amantadine sulfate in the treatment of early PD stages. Despite the absence of sufficient modern trials on amantadine sulfate, the rationales for its prescription have been found for early PD stages. The problems of prescribing amantadine sulfate in monotherapy and in combination with dopamine agonists have been discussed.

**Key words:** amantadine sulfate, Parkinson's disease, treatment, early stages, dopamine agonists.