

# Коррекция эксайтотоксичности при нейродегенеративных заболеваниях и острых нарушениях мозгового кровообращения

В рамках инновационного международного симпозиума неврологов Yalta NeuroSummit 2013 (12-15 сентября, г. Ялта) отдельная секция была посвящена вопросам церебропротекции у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и острыми нарушениями мозгового кровообращения.

О роли амантадина сульфата в схемах лечения различных стадий БП рассказала руководитель отдела экстрапирамидной патологии и Центра паркинсонизма ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Карабань.



— После болезни Альцгеймера БП является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием. Частота заболеваемости в мире составляет 60-140 случаев на 100 тыс. населения, и с каждым годом она только возрастает. В Ук-

раине, по данным некоторых авторов, этот показатель составляет 133 на 100 тыс. населения (С.П. Московко), хотя в общем по стране масштабы проблемы явно недооцениваются. В настоящее время более 5 млн населения планеты страдают БП, и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире будет до 9 млн больных с этим заболеванием.

Как известно, ключевыми моментами патогенеза БП являются эксайтотоксичность, протеиновая (белковая) дезагрегация, воспалительный фактор, недостаточность дофамина в черной субстанции и полосоном теле. Подобные изменения приводят к митохондриальной дисфункции, оксидативному стрессу, а затем к апоптозу дофаминергических нейронов.

Для БП характерны моторные проявления — гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральный тремор, постуральная неустойчивость, нарушение ходьбы, застывания, дистония, а также немоторные признаки — anosmia, когнитивные расстройства (деменция), депрессия и другие аффективные нарушения, психотические расстройства, вегетативная дисфункция, нарушение сна и бодрствования, болевые синдромы, быстрая утомляемость.

Тактика лечения БП зависит от возраста пациента, стадии заболевания и наличия сопутствующих заболеваний. Существуют общие подходы к лечению БП, к ним относятся нейропротекторная терапия, целью которой является замедление дегенерации дофаминергических нейронов в nigrostriарных структурах, патогенетическая и симптоматическая терапия для уменьшения основных симптомов болезни за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса и физическая и социально-психологическая реабилитация для улучшения качества жизни больных. От своевременности и адекватности лечения зависят продолжительность и качество жизни пациента.

Комплексная терапия БП у больных разного возраста осуществляется в несколько этапов.

При первичном выявлении болезни проводится психологическая и лечебная поддержка и медикаментозное тестирование.

При появлении симптомов, ограничивающих жизнедеятельность, пациентам в возрасте 45-59 лет назначают агонисты дофаминергических рецепторов (АДР), амантадин, ингибиторы МАО-В или холинблокаторы. Люди 60-70 лет принимают агонисты дофаминергических рецепторов, амантадин или ингибиторы МАО-В,

а также леводопу в минимальной эффективной дозе или комбинацию малых доз леводопы с АДР. После 70 лет больным назначается леводопа в минимальной эффективной дозе.

При ухудшении состояния у пациентов в возрасте 45-59 лет применяют комбинацию АДР, амантадина, ингибиторов МАО-В или холинблокаторов, а затем добавляют малые дозы леводопы (100-200 мг в сутки). У лиц в возрасте 60-70 лет вышеуказанные препараты могут комбинироваться с леводопой (200-400 мг в сутки). Также у этой группы пациентов при необходимости может быть повышена доза леводопы свыше 400-600 мг в сутки. После 70 лет возможно увеличение дозы леводопы до 600-800 мг в сутки.

При появлении флуктуаций и дискинезий проводится коррекция схемы приема леводопы с добавлением препаратов с замедленным высвобождением, осуществляется добавление или коррекция дозы АДР. Также возможно последовательное добавление амантадина, ингибитора МАО-В и ингибитора катехол-О-метилтрансферазы и назначение антипсихотических и мнестикотропных препаратов.

Возрастной аспект лекарственной терапии БП очень важен. У больных моложе 50 лет следует отдавать предпочтение АДР, блокаторам NMDA-рецепторов (амантадину), ингибиторам МАО-В; назначение леводопы лучше отсрочить, а при необходимости ее приема доза не должна превышать 200 мг в сутки.

Среди противопаркинсонических средств особое внимание следует обратить на препарат из группы антагонистов NMDA-рецепторов ПК-Мерц (амантадина сульфат). Это средство является селективным антагонистом рецепторов возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, а также обладает свойствами непрямого агониста стрийарных дофаминергических рецепторов. Препарат увеличивает синтез дофамина в пресинаптических терминалах, ускоряет высвобождение дофамина в пресинаптическую щель, вызывает торможение обратного захвата дофамина, повышает чувствительность дофаминовых рецепторов. В условиях уменьшения образования дофамина ПК-Мерц создает условия для нормализации проведения импульса, оказывает антихолинэргическое действие, обладает возможным нейропротекторным эффектом. Хлоридные и сульфатные формы амантадина благодаря воздействию на глутаматные рецепторы уменьшают эксайтотоксичность и уменьшают токсичное влияние кальция на нейроны. Различия между двумя химическими формулами амантадина заключаются в уровне концентрации препарата в крови. Гидрохлоридная форма дает пик концентрации через 2 ч, а концентрация амантадина сульфата (ПК-Мерц) плавно увеличивается в течение 8 ч (рис. 1).

Амантадина сульфат (ПК-Мерц) обеспечивает более длительное действие

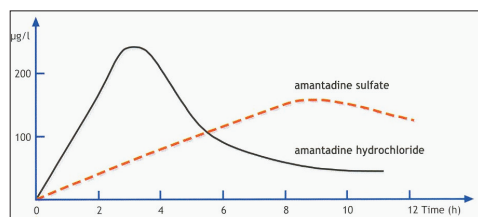


Рис. 1. Динамика концентрации в плазме амантадина сульфата и амантадина гидрохлорида после приема 100 мг препарата Bundesanzeiger, 1994

однократной дозы, низкую частоту побочных действий, быстрое наступление и дозозависимую предсказуемость эффекта. Выпуск препарата в форме таблеток и раствора для внутривенных инфузий позволяет индивидуализировать лечение. Плавный фармакокинетический профиль обуславливает отсутствие обострений психотической симптоматики и улучшение когнитивных функций. Амантадина сульфат не токсичен при введении 600 мг в день, в то время как амантадина гидрохлорид токсичен в дозировке более 400 мг в день. Амантадин может применяться на всех стадиях БП. Благодаря применению амантадина сульфата увеличивается период времени до появления флуктуаций и дискинезий.

Исследование R. Inzelberg et al. (2006) продемонстрировало наличие связи между приемом амантадина и началом деменции при БП. В исследовании участвовало две группы пациентов: первую представляли больные, получавшие амантадин (n=263), вторую — пациенты, никогда не принимавшие амантадин (n=276). Результаты исследования показали, что применение ПК-Мерц приводило к более позднему появлению и уменьшению степени выраженности деменции. Эффект коррелировал с длительностью терапии препаратом ПК-Мерц.

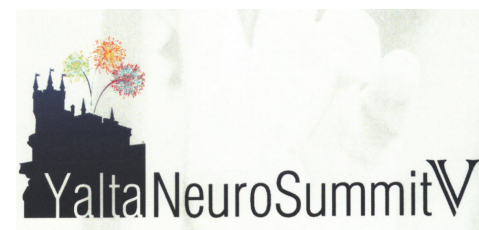
Исследование Funfgeld et al. (1972) показало количество пациентов с БП, которые реагируют на введение 200-600 мг амантадина сульфата в сутки. У 65-80% больных, которые получали амантадина сульфат, уменьшилась ригидность, тремор, проявления гипокинезии и психологических нарушений.

В исследовании D. Tempel (1998) оценивалась эффективность монотерапии БП препаратом ПК-Мерц. Пациенты были разделены на две группы — одни получали амантадина сульфат (n=47), вторые — плацебо (n=44). Статистически достоверное уменьшение клинических проявлений паркинсонизма отмечалось уже через две недели лечения и было более выраженным на четвертой неделе.

E. Schneider et al. (1974) определяли эффективность комбинации терапии БП препаратом ПК-Мерц и леводопой. У пациентов оценивалось общее состояние, интенсивность неврологических проявлений (нарушения письма, речи, тремор, ригидность, брадикинезия) в начале и в конце исследования. Одна группа больных 3 мес принимала леводопу с ингибитором декарбоксилазы. Вторая группа находилась на комбинированной терапии с включением амантадина сульфата в дозировке 300 мг в сутки, который пациенты получали в течение 4 нед. Обследование в конце исследования показало, что степень выраженности симптомов БП была значительно меньше у больных, принимавших амантадина сульфат.

W. Greulich et al. (1995) оценивали влияние разовой дозы амантадина сульфата 100 мг на клинические проявления БП. Результаты показали, что уже на четвертый день терапии отмечался ярко выраженный эффект.

Также амантадина сульфат уменьшает возможность такого осложнения леводопы-терапии, как возникновение дискинетического синдрома. Это было доказано в исследовании M.L. Verhagen et al. (1998), показавшем, что частота развития дискинезий значительно меньше в группе пациентов, которые принимали ПК-Мерц, в сравнении с большими группами плацебо.



Амантадин хорошо зарекомендовал себя в комбинации с препаратами леводопы, особенно в тех случаях, когда дозозависимый эффект леводопы недостаточен для пациентов. По данным исследования E. Verhagen-Metman et al. (1998), при комбинированном лечении препаратами леводопы и амантадина сульфата значительно уменьшается частота развития дискинезий, вызванных леводопой.

Исследование E. Ruzicka et al. (2000) показало, что использование инфузионной формы амантадина сульфата в дозировке 400 мг в сутки и таблетированной формы амантадина сульфата в дозировке 600 мг в сутки значительно уменьшает частоту проявлений дискинезий у пациентов, принимающих препараты леводопы. В исследовании P. Del Dotto et al. (2004) было показано, что внутривенное введение амантадина сульфата значительно уменьшает выраженность леводопы-индуцированных дискинезий по сравнению с плацебо (с 8 до 4 баллов по модифицированной шкале AIMS).

Благодаря наличию инфузионной формы ПК-Мерц возможно применение препарата для лечения акинетических кризов. Как известно, акинетические кризы — это внезапные эпизоды выраженной акинезии длительностью более 24 ч с анартрией, дисфагией, гипертермией, вегетативными нарушениями и спутанностью сознания. Провоцирующими факторами развития акинетических кризов являются нарушения схемы приема противопаркинсонических средств, «лекарственные каникулы», прием препаратов, ингибирующих дофаминергические рецепторы, обострение хронических сопутствующих заболеваний, травмы, общая анестезия и стрессовые ситуации. Лечение акинетических кризов предполагает внутривенное введение амантадина сульфата (ПК-Мерц) в дозе 500 мг, коррекцию водно-электролитных нарушений, назначение быстрорастворимой формы леводопы и антиагрегантов, а также антибактериальной терапии. К сожалению, растворимая форма леводопы не зарегистрирована в Украине. При внутривенном введении амантадина сульфата у пациентов с БП частота дискинетических расстройств уменьшается на 50% в течение первых 5 ч.

Начальное лечение госпитализированных пациентов с использованием препарата ПК-Мерц предполагает назначение 1-2 инфузий в день в течение 5-7 дней. В случае неэффективности пероральной терапии применяется инфузионное лечение (1-2 инфузии в день в течение 7-14 дней). При акинетических кризах ПК-Мерц назначается в виде внутривенных инфузий 2-3 раза в день в течение 7-14 дней (рис. 2).

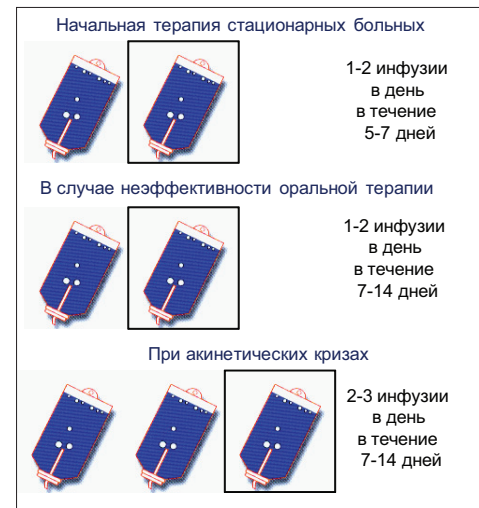


Рис. 2. Схемы применения ПК-Мерц в инфузионной форме

На ранних стадиях БП амантадин применяют в виде монотерапии или в комбинации с агонистами дофаминергических рецепторов, ингибитором МАО-В, для достаточного контроля тремора, ригидности и гипокинезии. При развернутых стадиях амантадин назначается в комбинации с препаратами леводопы и другими противопаркинсоническими средствами при всех видах лекарственных дискинезий, моторных флуктуациях, когнитивных нарушениях. На поздних стадиях амантадин применяется при декомпенсации состояния и при акинетических кризах.

По результатам многочисленных исследований доказано, что ПК-Мерц снижает степень тяжести симптомов БП по унифицированной шкале на 29%, в 2,5 раза увеличивает уровень повседневной активности, на 27% уменьшает выраженность лекарственных дискинезий, на 50% увеличивает продолжительность действия однократной дозы леводопы и на 30% уменьшает выраженность тревожного и депрессивного синдромов.

Таким образом, применение ПК-Мерц эффективно в качестве монотерапии на начальных стадиях БП. Комбинация ПК-Мерц и допаминергических препаратов позволяет отсрочить назначение леводопы. Благодаря комбинированному применению ПК-Мерц и препаратов леводопы на поздних стадиях значительно снижается риск возникновения лекарственных дискинезий. В случае декомпенсации состояния (появления моторных флуктуаций, дискинезий и акинетических кризов) препаратом выбора является инфузионный раствор амантадина (ПК-Мерц).

**Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава) Наталья Владимировна Литвиненко** посвятила доклад механизмам коррекции глутаматной активности у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и коматозными состояниями.



– Инсульт является второй нозологией по причине смертности и прочно удерживает первое место среди причин инвалидности и длительной нетрудоспособности лиц зрелого возраста. Выживаемость в первые 30 дней после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения составляет 75-80% и зависит от типа инсульта и качества медицинской помощи.

При остром нарушении мозгового кровообращения в первые три часа возникает энергетический дефицит ишемизированной нервной ткани, в течение первых 6 ч развиваются глутаматная эксайтотоксичность, нарушения кальциевого гомеостаза и лактацидоз, которые угасают к концу первых суток. Отдаленные последствия ишемии – окислительный стресс, локальное воспаление, апоптоз – достигают максимума через 12-36 ч и удерживаются до 30 сут. Как известно, в головном мозге человека находится порядка 106 глутаматергических нейронов. Они распределены во всех отделах мозга, которые отвечают за двигательные функции, мотивацию, обучение, то есть в коре головного мозга, обонятельных луковицах, гиппокампе и черной субстанции. Глутамат является главным возбуждающим медиатором в мозге, предшественником других аминокислот, в частности ГАМК, и принимает активное участие в процессах памяти и обучения. Однако при патологических состояниях глутамат превращается в эксайтотоксин и вызывает вазоконстрикцию, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, тем самым способствуя развитию воспалительных процессов в нервной ткани, а также снижает активность каталазы и мелатонина (рис. 3).

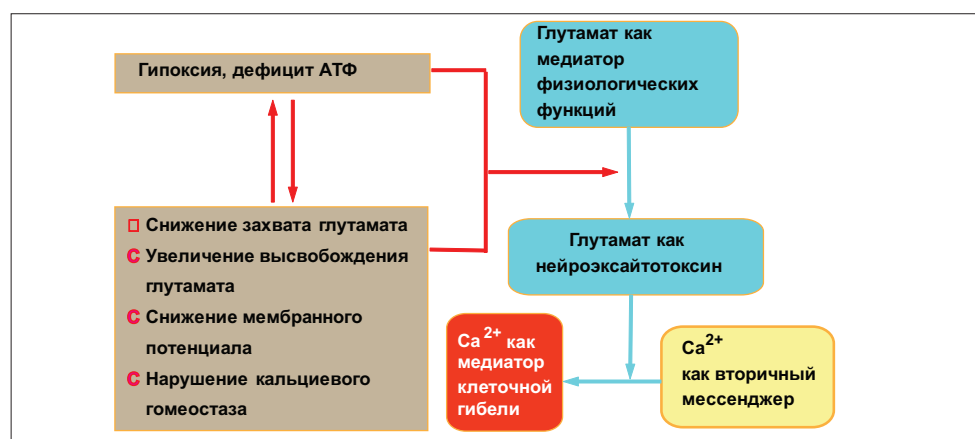


Рис. 3. Глутамат: когда нейротрансмиттер становится нейротоксином

В настоящее время выделяют пять подтипов глутаматных рецепторов. Наиболее изученными являются NMDA-рецепторы и AMPA-рецепторы. NMDA-рецептор имеет несколько сайтов (мест присоединения лиганда) – глутамата, глицина, цинка, магния, амантадина. NMDA-рецептор работает 500 мс, но возбуждается в полной мере только тогда, когда глутамат соединяется с AMPA-рецепторами и ионы натрия входят внутрь клетки.

При остром нарушении перфузии тканей головного мозга в клетках запускается глутаматно-кальциевый каскад. На первом этапе происходит усиление высвобождения возбуждающих аминокислот аспартата и глутамата из нейрона, которые соединяются с NMDA-рецепторами и способствуют притоку в клетку кальция, оказывающего повреждающее действие. Активное повышение уровня глутамата происходит в момент острого нарушения мозгового кровообращения и длится 55-60 мин, поэтому активные действия по предотвращению запуска глутаматно-кальциевого каскада должны производиться в первый час от начала сосудистой катастрофы. В дальнейшем деполаризация мембраны нейрона приобретает необратимый характер. На втором этапе процесс распространяется на другие клетки, что приводит к массовому поражению нейронов. Далее развивается окислительный стресс и происходит усиленная выработка активных форм кислорода. Таким образом, глутамат из нормального медиатора физиологических функций превращается в нейротоксин.

В настоящее время существует два основных направления в патогенетическом лечении нарушений мозгового кровообращения – восстановление перфузии ткани мозга и церебропротекторная терапия. Первичная церебропротекция влияет на прерывание глутаматно-кальциевого каскада, вторичная – направлена на уменьшение отсроченных явлений острого нарушения мозгового кровообращения (оксидативный стресс, воспалительные изменения, апоптоз).

Пристальное внимание исследователей уделяется блокаторам NMDA-рецепторов, которые предотвращают развитие эксайтотоксичности. Многие из селективных блокаторов фенилпиперидинового сайта NMDA-рецепторов не прошли этап клинических исследований в связи с большим количеством побочных явлений (декстрорфин, церестат, дизоциллин). На современном этапе с целью церебропротекции в качестве блокатора NMDA-рецепторов изучается препарат ПК-Мерц (амантадина сульфат), который продемонстрировал эффективность в лечении острого нарушения мозгового кровообращения в остром и восстановительном периоде, у пациентов в коматозном состоянии и в состоянии малого сознания.

Основными критериями эффективности церебропротекции являются: динамика тяжести состояния пациента, скорость регрессии неврологической симптоматики, длительность нахождения пациента в стационаре. Опыт этапного применения инфузионной и таблетированной форм ПК-Мерц показал высокую эффективность препарата как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при отдаленных последствиях сосудистых катастроф головного мозга.

Так, на базе нейрореанимационного отделения городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова (г. Москва, РФ)

было проведено пилотное исследование препарата ПК-Мерц у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. В исследование было включено 9 пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом (основная группа и контрольная группа). Препарат ПК-Мерц начали применять с первых трех часов от начала заболевания в виде инфузий по 1000 мл (400 мг амантадина сульфата) и продолжали лечение в течение пяти первых суток. Каждый флакон препарата вводили медленно, в течение трех часов (в среднем 30 капель в минуту), что обеспечивало стабильную концентрацию действующего вещества, достаточное проникновение через гематоэнцефалический барьер и одновременное поддержание адекватной системной и церебральной гемодинамики. Уже в первые сутки отмечалось значительное улучшение неврологического статуса по шкале NIHSS у больных, которые получали амантадина сульфат, по сравнению с контрольной группой. Регресс неврологической симптоматики у пациентов, получавших ПК-Мерц с первых по 11-е сутки, был более выраженным, чем в контрольной группе. Критериями эффективности препарата являлись данные соматоневрологического мониторинга пациента в динамике (скорость регресса неврологической симптоматики, изменение тяжести состояния). У 50% пациентов во время внутривенной инфузии ПК-Мерц на 28% возросла суммарная мощность электрической активности мозга по данным ЭЭГ за счет преобладания активации ритмов дельта- и тета-диапазонов.

Фармакологическая модуляция состояния глутаматергической нейротрансмиттерной системы с применением амантадина сульфата существенно улучшает исходы не только у пациентов с инсультом, но и при мозговых комах различной этиологии.

В открытом многоцентровом исследовании (Jorg J. et al., 2000) с участием 316 пациентов, перенесших ишемический инсульт, субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние, оценивалось влияние амантадина сульфата на расстройства бдительности (уровня бодрствования). Препарат назначался в среднем на 30-е сутки после мозговой катастрофы в дозе 200 мг в сутки в виде инфузий в течение 14 дней. В ходе исследования оценивались функциональная независимость, нарушения бдительности по шкале Wuppertaler Vigilance and Drive Disorders Rating (WVAR), общее клиническое впечатление (CGI). Под влиянием препарата ПК-Мерц отмечалось достоверное улучшение функциональной независимости больных, уменьшение потребности в посторонней помощи и уходе. Кроме того, достоверно повышались уровень бодрствования, внимания, инициативы, способность к ориентации. Данные исследования позволили сделать выводы, что инфузии амантадина сульфата позволяют сократить фазу ранней реабилитации и повысить результативность немедикаментозных методов реабилитации.

Таким образом, в настоящее время отмечается изменение подходов к ведению пациентов с острыми сосудистыми катастрофами головного мозга, рост интереса к антиэксайтотоксическим и церебропротекторным эффектам препарата ПК-Мерц.

Подготовила **Анастасия Лазаренко**



### ПК-Мерц раствор для инфузий

**Состав.** Действующее вещество: амантадина сульфат; 1 флакон содержит амантадина сульфата 200 мг. Вспомогательные вещества: вода для инъекций, натрия хлорид.

**Лекарственная форма.** Раствор для инфузий.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противопаркинсонические препараты. Код АТС N0413 B01.

**Показания.** Интенсивная терапия и начальное лечение акинетического криза при резком обострении симптомов паркинсонизма. Повышение способности сосредоточивать внимание (вигильности) в посткоматозных состояниях различной этиологии в условиях стационара.

**Способ применения и дозы.** При резком обострении симптомов паркинсонизма при акинетическом кризе внутривенная доза 200 мг амантадина сульфата вводится 1-3 раза в день. Скорость введения не должна превышать 55 капель/мин, что приблизительно соответствует времени инфузии 3 ч.

Для улучшения вигильности в посткоматозном состоянии различной этиологии дневная доза 200 мг амантадина сульфата вводится в виде медленной инфузии (> 3 ч), терапия может проводиться в начальном периоде 3-5 дней. В зависимости от клинической картины лечение может быть продолжено, если это возможно, в пероральной форме до 4 недель в дозе 200 мг амантадина сульфата в сутки.

**Фармакодинамика.** Амантадин обладает различными фармакологическими свойствами. Он обладает непрямым свойством агониста стриярного дофаминового рецептора. Исследования на животных показали, что амантадин увеличивает внеклеточную концентрацию дофамина как путем увеличения его высвобождения, так и путем блокады обратного захвата в пресинаптических нервных клетках. В терапевтических концентрациях амантадин ингибирует высвобождение ацетилхолина, опосредованного NMDA-рецепторами, и таким образом может оказывать антихолинергическое действие. Амантадин оказывает эффект, синергичный действию леводопы.

**Побочные эффекты.** Психические расстройства. Часто: нарушение сна и психическая ажитация. У пациентов (особенно пожилых), предрасположенных к психическим расстройствам, могут начаться параноидные экзогенные психозы, сопровождающиеся зрительными галлюцинациями. Побочные действия данного типа могут наблюдаться чаще, если препарат принимается в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами (например, леводопой, бромкриптином или мепантином).

Со стороны нервной системы. Часто: усиление моторных симптомов. Нечасто: головокружение, ортостатические нарушения. Редко: затуманенное зрение. Очень редко: эпилептические припадки, обычно после лечения дозами, превышающими рекомендованные, симптомы миоклонии и периферической нейропатии\*.

Частота побочных эффектов	
Очень часто	(>1/10)
Часто	(>1/100, <1/10)
Нечасто	(>1/1000, <1/100)
Редко	(>1/10000, <1/1000)
Очень редко	(<1/10000), включая отдельные сообщения

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Перед использованием внимательно ознакомьтесь с инструкцией.

\* С полным текстом инструкции можно ознакомиться на сайте МЗ Украины (www.moz.gov.ua).

**Alpen Pharma Group**

Представительство «Альпен Фарма АГ» (Швейцария) в Украине: г. Киев, Пуща-Водица, ул. Лесная, 30а, 04075. Тел. +38 044 401 81 03 www.alpenpharma.com

Производитель: «Мерц Фарма ГмБХ & Ко. КГА» D-60318 Франкфурт-на-Майне