

А.А. ПИЛИПОВИЧ, к.м.н., В.Л. ГОЛУБЕВ, д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

АМАНТАДИНЫ:

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В статье описывается зарубежный и отечественный опыт применения амантадина и препарата ПК-Мерц при болезни Паркинсона в качестве монотерапии и комплексного лечения. Приводятся данные основных плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности препаратов данной группы.

Ключевые слова: ПК-Мерц, амантадин, болезнь Паркинсона, экстрапирамидные расстройства

A.A. PILIPOVICH, PhD in medicine, V.L. GOLUBEV, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
AMANTADINES: EXPERIENCE OF APPLICATION FOR PARKINSON DISEASE

The article provides the foreign and domestic experience of amantadine application and PK-Merz use for Parkinson disease as monotherapy and within complex therapy. Data of major placebo-controlled effectiveness and safety studies of drugs of this groups are provided PK.

Keywords: PK-Merz, amantadine, Parkinson disease, extrapyramidal disorders.

На протяжении многих десятилетий леводопа (L-ДОФА) остается золотым стандартом лечения болезни Паркинсона (БП). Наряду с ее неоспоримой эффективностью, всем известны ее недостатки. Длительная терапия препаратами леводопы осложняется развитием флуктуаций и дискинезий, борьба с которыми оказывается весьма затруднительной. Основными лекарственными средствами, используемыми с этой целью, являются агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-аминотрансферазы (КОМТ) и амантадины.

Амантадин (Симметрел) был синтезирован в 1967 г. как противовирусный препарат и использовался для профилактики гриппа типа А. Впервые результаты исследования амантадина для лечения БП описал R.S. Schwab с соавт. в 1969 г. Его пациентка, страдавшая паркинсонизмом, в течение 5 нед. принимала амантадин (2 раза в день по 100 мг) для предупреждения гриппа. Одновременно она отметила значительное уменьшение гипокинезии, скованности и тремора, которые вновь усилились после отмены препарата [1]. Это наблюдение дало основание для проведения исследования на 163 больных паркинсонизмом, в котором авторы в течение 3–8 мес. изучали действие амантадина (200 мг/д) и обосновали клинические показания к применению препарата на всех стадиях БП [2]. В дальнейшем эффективность амантадина в лечении основных двигательных симптомов паркинсонизма и моторных осложнений была подтверждена многочисленными исследованиями [3–6]. Более 50 лет препарат занимает важное место в терапии БП и до сих пор активно изучается. В настоящее время разрабатываются пролонгированные формы перорального амантадина [7]. Кроме того, имеются данные о применении инъекций амантадина в терапии острой стадии инсульта [8, 9], черепно-мозговой травмы и нарушений сознания [10, 11]. Таким образом, спектр применения амантадина многогранен, что связано с комплексным влиянием на несколько основных медиаторных систем мозга (рис. 1).

Основные механизмы действия амантадина:

- стимуляция выделения дофамина из пресинаптических окончаний,

- стимуляция синтеза дофамина,
- снижение обратного захвата дофамина,
- повышение к нему чувствительности дофаминовых рецепторов,
- блокада глутаматных рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартатного) типа,
- мягкое антихолинергическое действие (за счет блокады высвобождения ацетилхолина, опосредованного NMDA-рецепторами),
- противовирусное действие, связанное со способностью блокировать проникновение вируса гриппа А в клетки.

Несмотря на длительное изучение препарата, полной ясности в механизме его действия нет. В частности, существуют исследования, свидетельствующие о том, что антипаркинсонический эффект амантадина может осуществляться без изменения концентрации дофамина и его метаболитов в мозге [12], а также без очевидного повышения его синтеза [13]. Другие нейротрансмиттерные эффекты амантадина включают глутаматергическое, антихолинергическое и серотонинергическое действие. Для терапии паркинсонизма, кроме дофаминергических свойств, особый интерес представляет способность блокировать NMDA-рецепторы. Клинически она реализуется в модуляции моторных осложнений леводопотерапии и, возможно, в нейропротективном действии.

Рисунок 1. Действие амантадина на медиаторные системы мозга



ВЛИЯНИЕ НА БАЗОВЫЕ СИМПТОМЫ ПАРКИНСОНИЗМА

Амантадин оказывает умеренное положительное влияние на гипокинезию и ригидность, в меньшей степени на тремор. Применение препарата (уровень эффективности – В) обоснованно на всех стадиях БП (рис. 2).

На ранних стадиях БП в случае легкой симптоматики возможно применение амантадина в качестве монотерапии. Благоприятная реакция на терапию отмечается примерно у 80% пациентов [14], достигается общее улучшение порядка 20–40% (по сравнению с плацебо). Существует мнение, что эффективность амантадина носит транзиторный характер, однако в данном случае не учитывается прогрессирующий характер заболевания. Показано, что улучшение у ряда пациентов сохраняется довольно продолжительное время (около года и более) [15, 16], и состояние значительно ухудшается после отмены препарата [17]. Еще одним плюсом раннего назначения амантадина является его нейропротективное действие, которое, возможно, в какой-то мере замедляет прогрессирование заболевания. Результаты проспективных исследований показывают, что примерно 90% пациентов, начавших прием амантадина на ранних стадиях БП, впоследствии имели лучшие показатели, чем не применявшие данный препарат [18].

Клиническое руководство по диагностике и лечению БП Национального института здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) указывает, что амантадин может использоваться в качестве противопаркинсонического препарата на ранних стадиях БП [19].

На развернутых стадиях БП препарат успешно применяется в составе комплексного лечения. Амантадин хорошо сочетается со всеми группами противопаркинсонических средств, действует синергично с леводопой, что дает возможность уменьшить общую суточную дозу последней. Ряд пациентов, у которых монотерапия амантадином на ранней стадии не давала значимого эффекта, отмечали клиническое улучшение при его добавлении к комплексной терапии на развернутых стадиях БП [20]. В ряде исследований показано, что препарат уменьшает тяжесть и сокращает длительность периодов выключения (off-периодов) и приводит к редукции дискинезий пика дозы у большей части пациентов [20, 21]. Тем не менее влияние препарата на разные виды дискинезий может оказаться неоднозначным и должно рассматриваться индивидуально для каждого пациента.

ВЛИЯНИЕ НА МОТОРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ЛЕВОДОПОЙ

К моторным осложнениям леводопотерапии относятся появления феномена истощения дозы, периодов включения-выключения и дискинезии. Леводоп-индуцированные дискинезии – это непроизвольные движения, возникающие на фоне длительного (2–5 лет) приема леводопы у 30–40% пациентов. Могут возникать любые гиперкинезы, но наиболее распространенным видом в данном случае является хорей.

Рисунок 2. Назначение амантадина на разных стадиях БП



Легкие гиперкинезы зачастую не замечаются пациентами, но тяжелые дискинезии сильно снижают качество жизни пациента и плохо поддаются терапии. Применяется нейрохирургическое и медикаментозное лечение. Нейрохирургическое лечение (глубокая стимуляция базальных ганглиев) может дать хорошие результаты, однако используется редко в связи с множеством противопоказаний к проведению, побочными эффектами и высокой стоимостью. Снижение доз леводопы в ряде случаев приводит к уменьшению дискинезий, но усугубляет симптомы паркинсонизма. В качестве препарата, способного уменьшить леводоп-индуцированные дискинезии, рекомендуется амантадин [19].

Антидискинетическое действие амантадина до сих пор изучается. С одной стороны, его эффективность была продемонстрирована в ряде доклинических исследованиях на животных моделях [22, 23], затем в открытых [24] и двойных слепых клинических исследованиях развернутых стадий БП [25]. Были получены следующие результаты:

- Прием амантадина (300 мг/д) уменьшал выраженность дискинезий у 60–70% пациентов [26].
- Редукция выраженности дискинезий на 20–50% при применении амантадина (200–300 мг/д) по сравнению с плацебо [27, 28].
- Эффект появлялся через несколько дней-недель после начала орального приема амантадина;
- Внутривенное введение вызывало более быструю редукцию дискинезий [29].
- Длительность клинического улучшения при пероральном приеме 300 мг/д достигала 8 месяцев [30].
- Отмена амантадина у пациентов с дискинезиями вызывала значительное усугубление последних [31].

С другой стороны, данные метаанализа трех плацебо-контролируемых исследований (53 пациентов) не смогли полностью подтвердить эффективность применения амантадина для лечения дискинезий, индуцированных леводопой [32]. То есть доказательная база в отношении эффективности амантадина при леводоп-индуцированных дискинезиях еще не достаточна. Также недостаточно доказательств эффективности амантадина в предупреждении возникновения и уменьшения выраженности двигательных флюктуаций [31].

Патофизиологические механизмы возникновения дискинезий сложны и до конца не изучены. Считается, что их появление связано с утратой nigrostriарных терминалей

в сочетании с длительной пульсовой стимуляцией дофаминовых рецепторов [33]. Предполагается влияние и других нейромедиаторных систем (адренергических, серотонинергических, опиоидных, и т. д.), в частности доказано участие глутаматергической системы. Исследования показывают, что развитие леводопа-индуцированных моторных осложнений связано с повышенным фосфорилированием NMDA-рецепторов срединных шипиковых нейронов стриатума [34]. Протеиновое фосфорилирование является одним из главных регуляторных механизмов NMDA-рецепторов и его усиление ведет к повышению синаптической активности. В результате входящие кортико-стриарные глутаматергические влияния усиливаются, далее изменяются исходящие стриарные ГАМКергические влияния, что, в свою очередь, ведет к экспрессии двигательных реакций [35].

Амантадин в терапевтических дозах действует как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов и, предположительно оказывает свой антидискинетический эффект путем нормализации глутаматергической гиперфункции на уровне стриатума. Другие свойства амантадина, такие как повышение чувствительности рецепторов к дофамину, увеличение его количества в синаптической щели, антихолинергический эффект, неоднозначно влияют на дискинезию и могут их усилить [36].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА

Имеются клинические данные о потенциальном нейропротективном эффекте амантадина. Например, в группе больных с БП (250 человек), получавших амантадин, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, которые не получали этот препарат (586 человек). Более длительную выживаемость авторы исследования объясняют нейропротективным эффектом [37]. Предполагаемые нейропротекторные возможности амантадина связывают с подавлением глутаматной эксайтотоксичности, которая опосредована постоянной активацией NMDA-рецепторов, приводящей к открытию ионных каналов и избыточному притоку кальция внутрь клетки. Далее запускается каскад клеточных реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур. Блокада NMDA-рецепторов в экспериментальных условиях приводила к уменьшению эксайтотоксического эффекта [38]. В клеточных культурах в дофаминергических нейронах черной субстанции, предварительно обработанных 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (токсин для черной субстанции, используемый в животных моделях) антагонисты глутамата оказывали нейропротективный эффект [39]. Проверить этот эффект на пациентах с БП пока не позволяют научные технологии. Предполагается, что при БП блокада глутаматных NMDA-рецепторов снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум (развивающееся на фоне недостаточности допамина). Амантадин угнетает NMDA-рецепторы нейронов черной субстанции, уменьшает поступление в них Ca^{2+} , т. е. снижает вероятность их гибели.

Феномен глутаматной эксайтотоксичности – универсальный механизм гибели клеток, характерный для ней-

родегенеративных, травматических и сосудистых поражений головного мозга. В связи с этим применение амантадина не ограничено БП. Блокаторы глутаматных рецепторов используют в комплексной терапии симптоматического и атипичного паркинсонизма, церебральной ишемии, посттравматических поражениях мозга и нейролептического злокачественного синдрома.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В целом амантадин хорошо переносится и имеет благоприятный профиль нежелательных явлений (табл. 1). Серьезные побочные эффекты при применении амантадина возникают очень редко и в большинстве случаев не требуют отмены препарата [25, 40, 41].

Наиболее частыми побочными эффектами считаются сетчатое ливедо и отеки ног. Ливедо представляет собой изменение окраски кожи на пестрый голубовато-красный цвет, бледнеющий при надавливании. Оно чаще встречается у женщин, обычно появляется на нижних конечностях через несколько недель терапии. Дефект носит исключительно косметический характер, биопсия кожи при этом не отличается от нормы. Отеки ног также относятся к идиосинкразиям, как и ливедо. Их возникновение не связано с почечной или сердечной недостаточностью, оно, скорее, объясняется перераспределением жидкости, нежели депонированием ее излишков. Появление сетчатого ливедо и отеков далеко не всегда требуют отмены препарата. Специфического лечения ливедо не существует. Если отеки ног доставляют дискомфорт, возможно назначение диуретиков, хотя их эффективность в данном вопросе не определена. Обычно отеки проходят самостоятельно в течение нескольких недель после отмены препарата. Изредка состояние может осложняться изъязвлением и периферической полиневропатией. В таком случае необходимо отменить препарат и провести диагностический поиск в отношении сопутствующих заболеваний (почечной и сердечной недостаточности, аутоиммунных заболеваний, васкулитов, тромбоза глубоких вен).

Возможны такие неспецифические явления, как головкружение, бессонница, тревога, депрессия, трудности концентрации внимания.

Амантадин также обладает мягкими холинолитическими свойствами, которые могут провоцировать следующие побочные эффекты: сухость во рту, ортостатическую гипотензию, запоры, диспепсию, задержку мочи. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении амантадина вместе с антихолинергическими препаратами.

Амантадин не рекомендуется при беременности, т. к. обладает несколько большим тератогенным потенциалом, чем другие противопаркинсонические средства [42].

В редких случаях на фоне употребления амантадина возникали бред, психоз, делирий и злокачественный нейролептический синдром. Однако большинство этих случаев обусловлено либо передозировкой препарата, либо происходили на фоне уже имеющихся когнитивных и психотических расстройств. В целом когнитивные побочные эффекты, такие как спутанность и трудности концентрации внимания,

Таблица 1. Побочные действия амантадина

Системы и органы	Симптомы
Нервная система и органов чувств	головокружение, инсомния, тревожность, раздражительность, снижение остроты зрения, возбуждение, тремор, судороги, зрительные галлюцинации
Сердечно-сосудистая система, кроветворение, гемостаз	развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, ортостатическая гипотензия
Желудочно-кишечный тракт	анорексия, тошнота, сухость во рту, диспепсия
Мочевыделительная система	задержка мочи у больных с гиперплазией предстательной железы, полиурия, никтурия
Кожа	периферические отеки, дерматоз, сетчатое ливедо

более распространены у пациентов с наличием когнитивных расстройств. На поздних стадиях БП склонность к таким нежелательным явлениям усиливается.

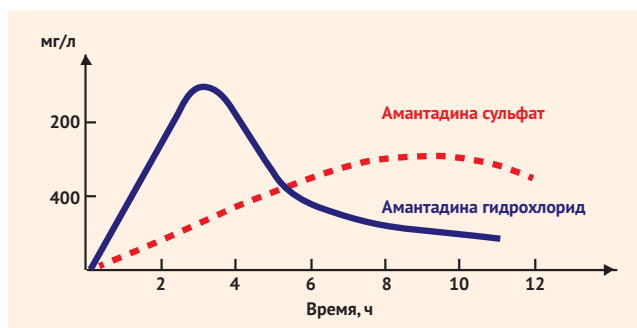
У пациентов с нарушенной функцией почек следует использовать меньшие дозы или избегать употребления амантадина в связи повышенным риском интоксикации. В случае интоксикации амантадином диализ может не дать достаточного эффекта, вероятно, из-за обширного связывания препарата с тканями.

ПК-МЕРЦ – СУЛЬФАТ АМАНТАДИНА

В клинической практике для терапии БП применяются две различные соли амантадина: амантадина сульфат (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорид (мидантан, неомидантан, амантадин и пр.). Амантадина сульфат и гидрохлорид похожи по фармакодинамике, но различаются по фармакокинетике: амантадина сульфат обеспечивает более стабильную концентрацию препарата в плазме (рис. 3) и головном мозге, поэтому считается более эффективным и вызывает меньше побочных эффектов (отеки, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания и др.), соответственно, лучше переносится [43]. Тем не менее рекомендуемые в клинической практике дозы таблетированной формы ПК-Мерц составляют максимум 600 мг/сут у пациентов с нормальной печеночной функцией.

Безусловным преимуществом ПК-Мерц является то, что его можно вводить внутривенно. Это единственный из амантадинов, который имеет инфузионную форму выпуска, что делает его незаменимым для лечения осложнений леводопотерапии, акинетического криза (при нарушении глотания), на терминальной стадии БП, когда применение леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов невозможно [44], а также в период вынужденной отмены таблетированных противопаркинсонических средств при хирургических вмешательствах. Эффективность действия внутривенной формы ПК-Мерц была продемонстрирована в целом ряде плацебо-контролируемых исследований:

I. 8 пациентам препарат вводился 10 дней в дозировке 200 мг (500 мл), было получено быстрое и значительное

Рисунок 3. Изменение концентрации амантадина сульфата (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорида в плазме после однократного приема 100 мг препарата (Bundesanzeiger, 1994)

улучшение клинических и психологических показателей. Это улучшение удалось поддерживать в течение 6 мес. последующей пероральной терапии (600 мг/д) [45].

II. 9 пациентов с двигательными флюктуациями и дискинезиями ежедневно получали двухчасовые инфузии ПК-Мерц, было зафиксировано снижение выраженности дискинезий на 50% по сравнению с плацебо, причем уже через 143 мин после начала инфузии выраженность дискинезий уменьшилась на 25% [46].

III. 21 пациент с БП неделю получали инфузии ПК-Мерц, после чего еще в течение двух недель препарат принимался перорально, уже к концу первой недели лечения было отмечено улучшение двигательных функций на 40% (по шкале UPDRS), которое сохранялось при переходе на таблетированный препарат. Средняя продолжительность дискинезий во время проведения инфузий сократилась на 32% (2,5 ч до лечения и 1,7 ч во время инфузий), а к окончанию лечения – на 48% (с 2,5 ч до 1,3 ч). Длительность периодов «выключения» также достоверно уменьшилась (с 6,6 ч до 4,1 ч и 3,1 ч соответственно во время инфузий и к окончанию терапии) [47].

Наблюдение за акинетическими кризами у 7 пациентов с БП описывает Н.В. Федорова [48]. Больным ежедневно в течение первых 2 нед. проводились внутривенные инфузии 500 мг препарата ПК-Мерц, после чего в течение 4 нед. пациенты принимали препарат перорально (по 200 мг 3 р/день). На фоне лечения наблюдался регресс следующих симптомов: дисфагии (45,5%), постуральной неустойчивости (38,7%), акинезии (37,5%), нарушений психических функций (36,4%), нарушений походки (30%). Эффект терапии появлялся уже после первых двух инфузий. После курса лечения отмечалось значительное увеличение повседневной активности и уменьшилась зависимость от посторонней помощи в быту.

При терапии акинетических кризов рекомендуется в/в вливание 500 мл раствора ПК-Мерц (50–55 кап/мин) в течение 3 ч 7–14 дней. При тяжелых проявлениях делают 2–3 внутривенных вливания в сутки. Если глотание быстро не восстанавливается, то другие дофаминергические препараты вводят через назогастральный зонд. По окончании курса внутривенных вливаний таблетированную форму

назначают в дневной дозе 400–600 мг в течение 4–6 мес. для профилактики повторения криза [49].

За последние десятилетия арсенал фармацевтических препаратов для лечения БП значительно увеличился. Тем не менее препараты группы амантадинов сохраняют свое место в терапии ПБ. Препарат ПК-Мерц используется в качестве мягкого противопаркинсонического средства, главным образом в комплексной терапии на развернутых стадиях БП, и иногда в качестве монотерапии на начальных стадиях для предотвращения преждевременного назначения леводопы. В ряде случаев ПК-Мерц выступает как единственное доступное противопаркинсоническое средство для умень-

шения дискинезий и одновременного улучшения симптомов БП. Крайне важна возможность применения инъекционных форм препарата при акинетическом кризе.

Среди других положительных свойств амантадинов описано улучшение когнитивных функций и снижение риска развития деменции при БП. Есть сообщения об успешном применении амантадинов при лечении резистентных обсессивно-компульсивных расстройств, склонности к азартным играм, навязчивого шопинга, расстройств пищевого поведения. Эти препараты нашли также применение вне рамок БП (тяжелая черепно-мозговая травма, ишемический инсульт, астения) [50].



ЛИТЕРАТУРА

1. Карабань И.Н., Карабань Н.В., Карасевич Н.В. Блокаторы глутаматных рецепторов (Неомидантан) в патогенетической терапии болезни Паркинсона и других неврологических заболеваний. Методические рекомендации. Киев. 2009. 23 с.
2. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC et al. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. JAMA, 1969, 7: 1168-1170.
3. Silver DE, Sahs AL. Double blind study using amantadine hydrochloride in the therapy of Parkinson's disease. Trans Am Neurol Assoc, 1971, 96: 307-308.
4. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology, 1998, 50: 1323-1326.
5. Verhagen Metman L, Del Dotto P, LePoole K et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. Arch Neurol, 1999, 56: 1383-1386.
6. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. Mov Disord, 2010, 25: 1357-1363.
7. Pahwa R, Tanner CM, Hause RA et al. Amantadine Extended Release for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASED Study). Movement Disorders, 2015, 6: 788-795.
8. Кривонос О.В., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. Применение антагониста глутаматных NMDA-рецепторов ПК-Мерц в остром периоде инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009, 4: 72-74.
9. Румянцев С.А., Боневольская Н.Г. Новые направления в патогенетической терапии инсульта. Атмосфера. Нервные болезни: журнал для практик. Врачей, 2006, 4: 29-34.
10. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A et al. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. J. Head Trauma Rehabil, 2002, 4: 300-313.
11. Steube D, Gortelmeyer R. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. Neurology, 2000, 6: 307-312.
12. Quack G, Hesselink M, Danysz W, et al. Microdialysis studies with amantadine and memantine on pharmacokinetics and effects on dopamine turnover. J Neural Transm Suppl, 1995, 46: 97-105.
13. Maj J, Sowinska H, Baran L. The effect of amantadine on motor activity and catalepsy in rats. Psychopharmacologia, 1972, 2: 296-307.
14. Dallos V, Heathfield K, Stone P et al. Use of Amantadine in Parkinson's Disease. Results of a Double-blind Trial. Br Med J, 1970, 4: 24-6.
15. Greulich W, Fenger E. Amantadine in Parkinson's disease: pro and contra. J Neural Transm Suppl, 1995, 46: 415-421.
16. 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, 7: 603-606.
17. Factor SA, Molloy ES. Transient benefit of amantadine in Parkinson's disease: the facts about the myth. Mov Disord, 1999, 3: 515-517.
18. Chung JS, Wu AD, Lew MF. Amantadine and Anticholinergics. U.S.A. Copyright 2003 by Marcel Dekker, Inc. All Rights Reserved. 18 P.
19. Parkinson's disease Diagnosis and management in primary and secondary care / Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006, 35: 1-45.
20. Fahn S, Isgreen WP. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. Neurology, 1975, 25(8): 695-700.
21. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology, 1998, 5: 1323-1326.
22. Engber TM, Papa SM, Boldry RC et al. NMDA receptor blockade reverses motor response alterations induced by L-dopa. NeuroReport, 1994, 5: 2586-2588.
23. Papa SM, Chase TN. L-dopa induced dyskinesias improved by a glutamate antagonist in parkinsonian monkeys. Ann Neurol, 1996, 39: 574-578.
24. Rajput AH, Rajput A, Lang AE, et al. New use for an old drug: amantadine benefits L-dopa-induced dyskinesias. Mov Disord, 1998, 13: 851-854.
25. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G et al. Intravenous Amantadine Improves Levodopa-Induced Dyskinesias: An Acute Double-Blind Placebo-Controlled Study. Movement Disorders, 2001, 16(3): 515-520.
26. Hideyuki Sawada, Tomoko Oeda, Sadako Kuno et al. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. PLoS One, 2010, 5(12): e15298.
27. Snow BJ, 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.
28. Luginer E, Wenning GK, Bösch S et al. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov Disord, 2000 Sep, 15(5): 873-878.
29. Haoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. Clin Pharmacokin, 1988, 14: 35-51.
30. Thomas A, Iacono D, Luciano AL et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004 Jan, 75(1): 141-143.
31. Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. Neurology, 2014, 4: 300-307.
32. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 2: CD003467.
33. Obeso J, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M et al. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. Ann Neurol, 2000, 47(Suppl 1): 22-34.
34. Dunah AW, Wang Y, Yasuda RP, Kameyama K, Hagan RL, Wolfe BB, Standaert DG. Alteration in subunit expression, composition, and phosphorylation of striatal N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in a rat 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Mol Pharmacol, 2000, 57: 342-352.
35. Ciliax BJ, Greenamyre JT, Levey AI. Functional biochemistry and molecular neuropharmacology of the basal ganglia and motor systems. In: Watts RL, Koller WC, eds. Movement disorders. Neurological principles and practice. New York: MacGraw Hill, 1997: 99-116.
36. Hauser RA, Olanow CW. Orobuccal dyskinesia associated with trihexyphenidyl therapy in a patient with Parkinson's disease. Mov Disord, 1993, 8: 512-514.
37. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's Disease. Neurology, 1996, 6: 1551-1556.
38. Blandini F, Porter RH, Greenamyre JT. Glutamate and Parkinson's disease. Mol Neurobiol, 1996, 12(1): 73-94.
39. Turski L, Bressler K, Rettig KJ et al. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. Nature, 1991, 349(6308): 414-418.
40. Mehta K, Martin J, Costello I et al. Amantadine Hydrochloride. British National Formulary, 2005, 49: 251.
41. Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease (Review). The Cochrane Collaboration, 2009: 1-22.
42. Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report. Mov Disord, 1998, 13(1): 34-38.
43. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении повреждений мозга. Медицина неотложных состояний, 2012, 5(44).
44. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl, 1995, 46: 399-405.
45. Brenner M, Haass A, Jacobi P, Schmirgk K. Intravenous and oral treatment with amantadine sulfate in Parkinson disease. Nervenarzt, 1988, 3: 180-184.
46. Бойко А.Н., Барышева Т.Т., Викина Е.С. и др. Эффективность использования ПК-Мерца при болезни Паркинсона в амбулаторной практике. Лечение нервных болезней, 2004, 2: 20.
47. Muller T, Kuhn W, Schulte T et al. Intravenous amantadine sulphate application improves the performance of complex but not simple motor tasks in patients with Parkinson's disease. Neurosci. Lett., 2003, 339: 2528.
48. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. М.: РАМПО, 2006, 36 с.
49. Карабань И.Н. Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии. Международный неврологический журнал, 2012, 2(48).
50. Onofri M, Frazzini V, Bonanni L et al. Amantadine and anticholinergic drugs in the management of Parkinson's disease. In: Parkinson's Disease. Current and Future Therapeutics and Clinical Trials, Galvez-Jimenez et al. (Ed), Cambridge University Press. 2016, pp. 13-22.