

АМАНТАДИН ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

Долговременная терапия болезни Паркинсона (БП) с помощью дофаминергических средств закономерно сопровождается появлением флуктуаций симптомов и дискинезий, причем эти осложнения являются чрезвычайно важным фактором, неблагоприятно влияющим на качество жизни. В патофизиологии лекарственных дискинезий большую роль играет гиперактивность глутаматных NMDA-рецепторов полосатого тела, поэтому в настоящее время общепризнанным способом борьбы с дискинезиями является применение антиглутаматергических средств, и в первую очередь амантадина. В настоящей статье обобщаются современные представления о механизмах действия и клинических эффектах амантадиновых производных у пациентов с различными стадиями БП, с акцентом на антидискинетическом действии данной группы противопаркинсонических средств. Представлены преимущества амантадина сульфата (ПК-Мерц) над другими лекарственными формами (фармакокинетика, длительность эффекта, переносимость, возможность внутривенного инфузионного применения), в том числе при проведении терапии острой декомпенсации БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, терапия, лекарственные дискинезии, амантадин, ПК-Мерц.

V.V. POLESHCHUK, S.N. ILLARIOSHKIN

Scientific Center of Neurology, Federal State Budgetary Research Institute, Moscow

AMANTADINE IN PARKINSON'S DISEASE: MODERN POSSIBILITIES OF LONG-TERM THERAPY

The long-term therapy of Parkinson's disease (PD) with dopaminergic drugs is naturally accompanied by the fluctuations in symptoms and dyskinesia, and these complications are an extremely important factor that adversely affects the quality of life. The hyperactivity of glutamate NMDA receptors of the striatum plays an important role in the pathophysiology of medicinal dyskinesia, so the use of anti-glutamatergic agents, primarily amantadine, is currently the common method of combating dyskinesia. This article summarizes the current understanding of the mechanisms of action and the clinical effects of amantadine derivatives in patients with different stages of PD, with an emphasis on the antidyskinetic effect of this group of antiparkinsonian agents. It also presents the advantages of amantadine sulphate (PK-Merz) over other dosage forms (pharmacokinetics, duration of effect, tolerability, possibility of intravenous infusion administration), including those in the treatment of acute decompensation of PD.

Keywords: Parkinson's disease, therapy, drug dyskinesia, amantadine, PK-Merz.

В 2017 г. исполнилось 200 лет с момента описания знаменитым английским врачом Джеймсом Паркинсоном болезни, названной впоследствии его именем [1]. Однако, несмотря на столь значительную историю изучения болезни Паркинсона (БП), это заболевание до сегодняшнего дня остается серьезным вызовом для клинической и фундаментальной неврологии. Как известно, ведущие двигательные проявления БП (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя) обусловлены гибелью дофаминовых нейронов черной субстанции среднего мозга, дегенерацией нигростриатного пути и дестабилизацией функциональной сети подкорковых ядер. Снижение тормозного влияния дофамина на нейроны стриатума приводит к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга. Дополнительное значение имеет эксайтотоксический эффект избыточных концентраций глутамата, обусловленный дезинтеграцией стриокортикальных связей вследствие поражения дофаминергического мезокортикального пути [2, 3]. Соответственно, современные лекарственные препараты, используемые неврологами для лечения пациентов с БП, направлены на

коррекцию различных звеньев вышеуказанного нейротрансмиттерного дисбаланса в головном мозге [4–6]. При этом общепризнанным «золотым стандартом» лечения БП признается леводопа – биологический предшественник дофамина [7, 8].

Адекватное применение имеющегося терапевтического арсенала не только обеспечивает отчетливый симптоматический эффект, но и способствует улучшению выживаемости пациентов с БП [6]. Дополнительные возможности лечения связаны с высокотехнологичными хирургическими подходами – высокочастотной электростимуляцией глубоких отделов головного мозга и дуоденальным введением геля леводопа-карбидопа с помощью специальной помпы, которые весьма эффективны в преодолении проблем с моторикой [9].

Признавая достигнутые успехи, следует подчеркнуть, что в долгосрочной перспективе лечение пациентов с БП сопряжено с рядом сложных проблем, которые пока далеки от своего разрешения. Так, уже через 2–5 лет от начала леводопа-терапии практически у всех пациентов развиваются типичные побочные эффекты: флуктуации симптомов (двигательных, вегетативных, аффективных,

сенсорных) и разнообразные по своей «формуле» лекарственные дискинезии [3, 4]. Эти феномены принято объяснять уменьшением числа стриатных пресинаптических дофаминергических окончаний и снижением суммарной «буферной» способности этих нейронов к тоническому выделению медиатора, неадекватным дофаминовым метаболизмом в окружающих глиальных клетках, а также развитием денервационной гиперчувствительности либо блоков постсинаптических D_2 - и – частично – D_3 -рецепторов полосатого тела [10, 11]. Существенный вклад в развитие осложнений вносят особые свойства самой леводопы – короткий период полужизни в крови, узкое окно абсорбции в желудочно-кишечном тракте, конкуренция с пищевыми аминокислотами при переносе через гистогематические барьеры. По мере течения БП все большее значение начинают приобретать симптомы, обусловленные поражением недофаминергических систем ЦНС, – норадренергических, серотонинергических, ацетилхолинергических и др. [6]. Эти клинические проявления (например, когнитивные или вегетативные расстройства, застывания и т. д.) не реагируют на стандартную дофаминергическую терапию. Необходимо отметить также, что доступная симптоматическая терапия не предотвращает дальнейшего и неуклонного прогрессирования нейродегенеративного процесса паркинсонического типа [2, 3, 9].

Двигательные осложнения длительной леводопатерапии имеют существенное значение в оценке течения БП и знаменуют собой наступление развернутой стадии заболевания. В патофизиологических механизмах леводопа-индуцированных дискинезий ключевую роль играет гиперактивность глутаматергических рецепторов, расположенных на средних шипиковых нейронах полосатого тела: при дискинезиях отмечено гиперфосфорилирование NMDA-рецепторов, что приводит к повышению синаптической эффективности и активации кортикостриатного глутаматергического пути [12]. Такой механизм развития лекарственных осложнений привлекает внимание к антиглутаматным терапевтическим стратегиям, которые более подробно будут представлены далее. Показано, что дискинезии и флуктуации симптомов значительно затрудняют двигательную активность пациентов и относятся к числу ведущих факторов, снижающих качество жизни [13]. Поэтому контроль над ними рассматривается сегодня как одно из магистральных направлений в лечении БП.

Двигательные осложнения длительной леводопа-терапии имеют существенное значение в оценке течения БП и знаменуют собой наступление развернутой стадии заболевания

С целью борьбы с лекарственными осложнениями многолетней терапии БП предложено множество подходов – от применения пролонгированных форм леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (препараты с кон-

тролируемым высвобождением) до хирургической нейромодуляции и назначения разнообразных корректоров (бензодиазепинов, антиконвульсантов и т. д.) [3, 6, 9, 14–16]. Однако результат этих усилий, к сожалению, пока нельзя признать удовлетворительным. К тому же в развернутой стадии БП и у пожилых пациентов многие противопаркинсонические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов, холинолитики) имеют ограниченный потенциал применения из-за риска развития серьезных побочных эффектов – психозов, когнитивного снижения, дневной сонливости, ортостатической гипотензии, периферических отеков и т. д.

С целью борьбы с лекарственными осложнениями многолетней терапии БП предложено множество подходов – от применения пролонгированных форм леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (препараты с контролируемым высвобождением) до хирургической нейромодуляции и назначения разнообразных корректоров (бензодиазепинов, антиконвульсантов и т. д.)

Таким образом, несмотря на разнообразие лекарственных средств для фармакотерапии БП, проблема выбора наиболее рационального препарата, желательного имеющего множественные «мишени» для воздействия при столь сложном, многоуровневом патогенезе заболевания, как никогда актуальна. В этой связи в настоящее время отмечается новая волна интереса к противопаркинсоническим препаратам из группы адамантанов, и в первую очередь к амантадину [17, 18]. Это связано с установлением антиэксцитотоксического потенциала адамантанов, что подразумевает их нейропротекторное и нейромодулирующее действие.

Амантадин был исходно синтезирован как противовирусный препарат, эффективный в отношении вирусов гриппа типа А2. Противопаркинсоническая активность амантадина была выявлена случайно у 58-летней женщины, страдавшей БП и принимавшей амантадин для профилактики гриппа. Вскоре после этого было проведено специально организованное клиническое исследование, включавшее 163 больных БП и показавшее улучшение состояния у 66% пациентов, принимавших амантадин [19]. По своей химической структуре амантадин представляет собой трициклический аминок адамантан 1-аминоадамантана гидрохлорид (1-адамантиламина гидрохлорид). Это белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Хорошо растворим в воде, легко абсорбируется после приема внутрь. Пиковая концентрация в крови наступает спустя 2–4 ч после приема препарата таблетированной формы, а период полужизни в плазме крови составляет от 10 до 24 ч. Амантадин выводится через почки, почти не метаболизируясь в организме.

Терапевтический эффект амантадина носит комплексный характер. Основное его свойство – способность

блокировать NMDA-рецепторы глутамата на стриатных эфферентных нейронах [20, 21]. Амантадин действует как неконкурентный антагонист, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с соответствующим рецептором зависит от концентрации глутамата и мембранного потенциала эфферентного нейрона. Считается, что это основной механизм действия амантадина применительно к двигательным расстройствам. Амантадин проявляет также ряд других важных свойств:

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

Амантадин был исходно синтезирован как противовирусный препарат, эффективный в отношении вирусов гриппа типа А2. Противопаркинсоническая активность амантадина была выявлена случайно у 58-летней женщины, страдавшей БП и принимавшей амантадин для профилактики гриппа

В рамках современных алгоритмов лечения БП амантадин обычно назначается как дополнительный препарат, усиливающий действие леводопы или агониста дофаминовых рецепторов у пациентов в развернутой стадии БП. Следует отметить, что применение амантадина в качестве монотерапии на ранней стадии БП также вызывает большой интерес, поскольку его эффективность в таком режиме продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [22]. Оптимальной дозой является прием 200–300 мг амантадина в сутки в 3 приема, стационарный концентрационный уровень в крови достигается в течение 4–7 дней.

Амантадин обычно хорошо переносится у пациентов разных возрастных групп, хотя после 70–75 лет он должен приниматься с осторожностью. Побочные эффекты редки и могут проявляться в виде отеков (чаще голеней и стоп), сухости во рту, мраморности кожных покровов, нарушений сна, эпизодов возбуждения и галлюцинаций. Общая безопасность препарата, проверенная временем, позволяет рекомендовать его назначение как в стационарных условиях, так и в амбулаторной практике. В ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадин в режиме монотерапии и в комбинации с леводопой оказывает умеренный эффект в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма, что наблюдается не менее чем у 2/3 пациентов [18, 23, 24]. Улучшение в основном касается гипокинезии и ригидности, в меньшей степени препарат влияет на тремор. В развернутой стадии БП амантадин, добавляемый к леводопе, может не только потенцировать ее действие, но и уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводо-

па-терапии [18, 25]. Особенно ценным является свойство амантадина подавлять выраженность леводопа-индуцированных дискинезий, в том числе резистентных и инвалидирующих. На сегодняшний день амантадин является, по существу, единственным препаратом, для которого антидискинетическая активность при БП имеет серьезную доказательную базу [26, 27].

После появления в литературе ряда предварительных работ, сообщающих о благоприятном влиянии амантадина на лекарственные дискинезии у пациентов с БП [28, 29], такой эффект был убедительно подтвержден и в эксперименте на обезьянах с токсической моделью паркинсонизма [30]. В последующие годы было опубликовано достаточное число результатов двойных слепых контролируемых исследований [31–33], которые показали, что амантадин способен уменьшать тяжесть и длительность лекарственных дискинезий при БП примерно на 50%, без влияния на противопаркинсонические эффекты леводопы и ухудшения общих двигательных функций. Такой эффект был продемонстрирован и при однократном инфузионном внутривенном введении амантадина [34, 35], что позволяет рассчитывать на достаточно быстрый терапевтический результат без необходимости прохождения многодневной фазы насыщения, как это свойственно многим другим противопаркинсоническим препаратам.

Во всех указанных работах продолжительность активного периода лечения составляла всего 2–4 недели, а результаты исследования длительной антидискинетической активности амантадина оставались ограниченными или противоречивыми. Например, по данным Metman и соавт., поддержание хорошего терапевтического эффекта амантадина имело место в течение года у 13 из 17 наблюдавшихся пациентов [36], тогда как Thomas и соавт. в их открытом исследовании у 40 пациентов с БП наблюдали определенное истощение влияния амантадина на леводопа-индуцированные дискинезии в среднем через 5 месяцев от начала лечения [37]. Следует отметить, что в последнем исследовании у половины больных после отмены амантадина наблюдалось «рикошетное» нарастание выраженности дискинезий, сгладившееся через 1–2,5 недели на фоне уменьшения дозы и изменения режима приема леводопы.

Амантадин действует как неконкурентный антагонист, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с соответствующим рецептором зависит от концентрации глутамата и мембранного потенциала эфферентного нейрона

Окончательно решить этот вопрос удалось Wolf с соавт. [38], которые провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах у 32 больных БП, длительно (в среднем в течение 4,8 года) принимавших стабильную дозу амантадина. Авторы показали, что у данной категории пациентов перевод на плацебо уже через три недели сопровож-

дался достоверным увеличением выраженности и длительности леводопа-индуцированных дискинезий (с оценкой по IV части шкалы UPDRS и дневникам больных), тогда как при сохранении режима приема амантадина изменений в состоянии пациентов за тот же период не происходило. Эти данные свидетельствуют о долговременной антидискинетической эффективности амантадина в развернутой стадии БП.

В развернутой стадии БП амантадин, добавляемый к леводопе, может не только потенцировать ее действие, но и уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопа-терапии

В 2012 г. был опубликован крупный метаанализ результатов контролируемых исследований различных антагонистов NMDA-рецепторов глутамата у пациентов с БП, осложненной развитием леводопа-индуцированных дискинезий (11 плацебо-контролируемых исследований, 253 больных) [27]. По итогам метаанализа было сделано обобщающее заключение о достоверном снижении дискинезии «пика дозы» и общей тяжести симптомов по III и IV частям шкалы UPDRS при назначении больным БП амантадина. Ни для какого другого антагониста NMDA-рецепторов такой вывод пока сделан быть не может [27]. Позитивное влияние амантадина на леводопа-индуцированные дискинезии подтверждается и отечественными авторами [39].

С учетом антиглутаматного эффекта амантадина в литературе обсуждается целесообразность его назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. В многолетнем исследовании Ilzenberg с соавт. (2006) было показано, что у пациентов с БП прием амантадина способствует более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести проявлений уже развившейся деменции [40]. Предполагается также, что длительный прием амантадина может улучшать выживаемость пациентов с БП [40, 41].

На сегодняшний день известны две основные формы амантадина – амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) характеризуется более стабильной концентрацией в крови и отсутствием сколь-нибудь значимого эффекта «пика дозы», поэтому он даже при длительном многолетнем приеме оказывает стабильное, стойкое противопаркинсоническое действие. Фармакокинетические параметры амантадина гидрохлорида не столь благоприятны, он несколько чаще вызывает развитие побочных эффектов, а его положительный эффект при БП нередко бывает кратковременным вследствие постепенно развивающейся толерантности [6].

Еще одним важнейшим преимуществом амантадина сульфата (ПК-Мерц) является наличие (помимо стандартной таблетированной формы) жидкой формы для инфузионного введения. Инфузионная форма ПК-Мерц –

первый и на сегодняшний день единственный противопаркинсонический препарат, который может применяться парентерально. В связи с этим он является средством выбора в лечении акинетических кризов и других состояний декомпенсации при БП, требующих интенсивной специфической терапии. Наиболее характерными причинами острой декомпенсации у пациентов с БП являются отмена или резкое снижение дозы противопаркинсонических средств, прием блокаторов дофаминовых рецепторов, интеркуррентная инфекция, резкая дегидратация, перенесенная хирургическая операция и т. д. [42–44]. Острая декомпенсация при БП – это всегда жизнеугрожающее состояние, поэтому четкий алгоритм действия врача в такой ситуации имеет особенно большое значение. Пациента необходимо разместить в отделении интенсивной терапии (реанимации) и в первую очередь осуществить необходимую коррекцию вегетативных и электролитных нарушений, дыхательной недостаточности, обеспечить зондовое или парентеральное питание, профилактику тромбоза глубоких вен голени и т. д. После устранения причины декомпенсации проводится коррекция противопаркинсонической терапии, включающая увеличение дозы леводопы на 100–200 мг/сут (если декомпенсация возникла на фоне лечения) или возобновление ее приема (если причиной декомпенсации стала отмена препарата) [6, 9, 44]. Важнейшая мера, доказавшая свою эффективность при острой декомпенсации БП, – внутривенное капельное введение парентеральной формы амантадина сульфата (ПК-Мерц 250–500 мл в/в капельно до 3 раз в день в течение 5–10 дней).

В многолетнем исследовании Ilzenberg с соавт. (2006) было показано, что у пациентов с БП прием амантадина способствует более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести проявлений уже развившейся деменции

Интересно, что амантадин оказался эффективным и при некоторых других экстрапирамидных синдромах, имеющих дофаминергические механизмы развития, например при нейролептическом паркинсонизме [45] и поздней дискинезии [46], что косвенно подтверждает универсальный характер глутамат-опосредованной эксайтотоксичности в клинической реализации разнообразных двигательных расстройств. Антиэксайтотоксические стратегии продолжают оставаться в числе наиболее перспективных при широком круге нейродегенеративных заболеваний. Поэтому применение амантадина у пациентов с БП является важным не только с симптоматической точки зрения, но и с позиций возможного нозомодифицирующего эффекта в долгосрочной перспективе.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, 1817.
2. Jenner P, Morris HR, Robbins TW et al. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *J Park Dis*, 2013, 3: 1–11.
3. Poewe W, Seppi K, Tanner CM. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17013.
4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М: Миклош, 2006./ Litvinenko IV. Parkinson's disease. M: Miklos, 2006
5. Olanow CW, Schapira AHV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2013, 74: 337–347.
6. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2014./ Levin OS, Fedorova NV. Parkinson's disease. M.: MEDpress-inform, 2014.
7. Fahn S, Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease. *Mov Disord*, 2015, 30: 1–3.
8. Hornykiewicz O. L-DOPA. *J Parkinson's Dis*, 2017, 7: 3–10.
9. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2016./ Guidance on the diagnosis and treatment of Parkinson's Disease (edited by Illarioshkina SN, Levin OS). M.: MEDPRESS-INFORM, 2016.
10. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. *J Neurol*, 2000, 247(Suppl.2): II43–II50.
11. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1756–1760.
12. Chase TN, Engber TM, Mouradian MM. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 1996, 69: 497–501.
13. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии. *Неврологический журнал*, 2007, 2: 26–33./ Nodel MR, Yakhno NN. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease: new therapeutic options. *Nevrologicheskiy Zhurnal*, 2007, 2: 26–33.
14. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Селиверстов Ю.А. Современные высокотехнологические методы лечения болезни Паркинсона. В кн.: Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты (под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт). М.: Буки-Веди, 2016: 543–552. / Illariyoshkin SN, Fedotova EYu, Seliverstov YuA. Modern high-tech treatments for Parkinson's disease. In the book: Brain Diseases - Medical and Social Aspects (edited by Gusev EI, Gekht AB). Moscow: Buki-Vedi, 2016: 543–552.
15. Brochie JM, Lee J, Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2005, 112: 359–391.
16. Schapira A. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 1472–1478.
17. Иллариошкин С.Н. Производные амантадина в лечении болезни Паркинсона. *Нервные болезни*, 2016, 3: 14–19./ Illariyoshkin SN. Derivatives of amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *Nervnye Bolezni*, 2016, 3: 14–19
18. Cersósimo MG, Micheli FE. Antiglutamatergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. In: C. Koller, E. Melamed (eds). Handbook of Clinical Neurology, Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II. Elsevier, 2007: 127–136.
19. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*, 1969, 208: 1168–1170.
20. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartate receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications. *Clin Neurol Neurosurg*, 1992, 94: 4–6.
21. Kornhuber J, Quack G, Danysz W et al. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology*, 1995, 34: 713–721.
22. 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, 25: 603–606.
23. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*, 1969, 208: 1168–1170.
24. Fahn S, Isgreen WP. Long term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double blind crossover analysis. *Neurology*, 1975, 25: 695–700.
25. Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst*, 1977, 38: 605–608.
26. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 2007, 21: 677–692.
27. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-methyl-D-aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39: 465–472.
28. Oertel WH, Quinn NP. Parkinson's disease: drug therapy. *Baillieres Clin Neurol*, 1997, 6: 89–108.
29. Metman VL, 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.
30. Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord*, 1998, 13: 798–802.
31. Da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, De Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11: 449–452.
32. Lugging E, Wenning GK, Boesch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2000, 15: 873–878.
33. Rajput AH, Rajput A, Lang AE et al. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa induced dyskinesias. *Mov Disord*, 1998, 13: 851–854.
34. Ruicka E, Strelieva H, Jech R et al. Amantadine infusion treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2000, 102: 1297–1306.
35. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G et al. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study *Mov Disord*, 2001, 16: 515–520.
36. Metman VL, Del Dotto P, Lepoole K et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol*, 1999, 56: 1383–1386.
37. Thomas A, Iacono D, Luciano AL et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 141–143.
38. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25: 1357–1363.
39. Грачев И.С., Федорова Н.В. Лекарственные дискинезии при болезни Паркинсона: классификация, влияние на качество жизни и подходы к лечению. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М.: 2008: 88–92./ Grachev IS, Fedorova NV. Medicinal dyskinesias in Parkinson's disease: classification, impact on quality of life and approaches to treatment. In the collection of works: Parkinson's disease and movement disorders. A guide for practitioner on the materials of the First National Congress (edited by Illarioshkina SN, Yakhno NN). M.: 2008: 88–92.
40. Ilzenberg R, Bonuccelli U, Schechtman E et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21: 1375–1379.
41. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE et al. Amantadine treatment as an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*, 1996, 46: 1551–1552.
42. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 9: 3–9.
43. Onofri M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease. *Neurology*, 2005, 64: 1162–1169.
44. Левин О.С. Феноменология и лечения декомпенсации болезни Паркинсона. *Неврол. журнал*, 2007, 1: 8–15. /Levin OS. Phenomenology and treatment of decompensation of Parkinson's disease. *Nevrol. Zhurnal*, 2007, 1: 8–15.
45. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Нейролептические экстрапирамидные расстройства. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 275–280. /Fedorova NV, Vetokhina TN. Neuroleptic extrapyramidal disorders. In the collection of works: Parkinson's disease and movement disorders. A guide for practitioners on the materials of the II National Congress (edited by Illarioshkina SN, Levin OS). M., 2011: 275–280.
46. Pappa S, Tsoulis S, Apostolou G et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33: 271–275.