Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, №12, с. 102-108
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121102

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 12, pp. 102-108
https://doi.org/10.17116/jnevro20201201121102

Результаты применения амантадина сульфата (ПК-Мерц) у пациентов с хроническим нарушением сознания

© Е.А. КОНДРАТЬЕВА[1], С.А. КОНДРАТЬЕВ[1], А.А. ДЕНИСОВА[2], Н.Е. ИВАНОВА[1], А.Н. КОНДРАТЬЕВ[1]

[1]Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С.О. Макарова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В статье приведены данные, обобщающие последние отечественные и зарубежные публикации о применении в лечении пациентов в вегетативном состоянии/синдроме ареактивного бодрствования (ВС/САБ) препаратов с дофаминергическим, антиглутаматергическим и ГАМК-ергическим эффектами. Проведен анализ собственных результатов применения внутривенной формы препарата амантадин сульфат (ПК-Мерц) у 142 пациентов в ВС/САБ различной этиологии. В зависимости от доминирующей неврологической симптоматики пациенты были разделены на три основные группы: ареактивный тип течения (1-я группа — 61 пациент), преобладание примитивных лимбических реакций (2-я группа — 35 пациентов), преобладание экстрапирамидной симптоматики (3-я группа — 46 пациентов). Результаты терапии оценивали через месяц по шкале CRS-R, которые показали, что наиболее отчетливая положительная динамика отмечена у пациентов 3-й группы.

Ключевые слова: *хронические нарушения сознания, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, дофаминергические препараты, антиглуматергические препараты, амантадин сульфат.*

Информация об авторах:
Кондратьева Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-6362-6543; e-mail: eak2003@mail.ru
Кондратьев С.А. — https://orcid.org/0000-0001-5028-5938
Денисова А.А. — https://orcid.org/0000-0003-1758-9360
Иванова Н.Е. — https://orcid.org/0000-0003-2790-0191
Кондратьев А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-7648-2208
Автор, ответственный за переписку: Кондратьева Екатерина Анатольевна — e-mail: eak2003@mail.ru

Как цитировать:
Кондратьева Е.А., Кондратьев С.А., Денисова А.А., Иванова Н.Е., Кондратьев А.Н. Результаты применения амантадина сульфата (ПК-Мерц) у пациентов с хроническим нарушением сознания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):102–108. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121102

Results of treatment with intravenous amantadine sulfate (PK-Merz) patients with chronic disorders of consciousness

© E.A. KONDRATIEVA[1], S.A. KONDRATEV[1], A.A. DENISOVA[2], N.E. IVANOVA[1], A.N. KONDRATIEV[1]

[1]Polenov Neurosurgical Institute branch of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg;
[2]Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, St. Petersburg

Abstract

The article presents literature review of the recent publications devoted to the drugs with dopaminergic, antiglutamatergic and GABA-ergic effects in the treatment of patients with vegetative state/areactive wakefulness syndrome (VS/AWS). The authors analyzed their own results of the effects of intravenous form of amantadine sulfate (PK Merz) in 142 VS/AWS patients caused by different etiological factors. Depending on the dominant neurological symptoms, patients were divided into three main groups: areactive type of course (group 1 — 61 patients), predominance of primitive limbic reactions (group 2 — 35 patients) and predominance of extrapyramidal symptoms (group 3 — 46 patients). Therapy results were evaluated one month later by CRS-R scale, which showed that the most distinct positive dynamics was observed in group 3.

Keywords: *chronic disorders of consciousness, vegetative state, areactive wakefulness syndrome, minimally consciousness state, dopaminergic drugs, antiglutamatergic drugs, amantadine sulfate.*

Information about the authors:
Kondratieva E.A. — https://orcid.org/0000-0001-6362-6543; e-mail: eak2003@mail.ru
Kondratev S.A. — https://orcid.org/0000-0001-5028-5938
Denisova A.A. — https://orcid.org/0000-0003-1758-9360
Ivanova N.E. — https://orcid.org/0000-0003-2790-0191
Kondratiev A.N. — https://orcid.org/0000-0002-7648-2208
Corresponding author: Kondratieva E.A. — e-mail: eak2003@mail.ru

To cite this article:
Kondratieva EA, Kondratev SA, Denisova AA, Ivanova NE, Kondratiev AN. Results of treatment with intravenous amantadine sulfate (PK-Merz) patients with chronic disorders of consciousness. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):102–108. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121102

После выхода больного из комы реакция пробуждения (открывание глаз и бодрствование) не всегда сопровождается появлением признаков осознания себя и окружающего мира, т.е. сознание не восстанавливается или признаки осознанной активности неустойчивы и очень скудны в своих проявлениях [1—4]. Основным вариантом хронического нарушения сознания (ХНС) является вегетативное состояние (ВС). В последние годы по этическим соображениям термин «вегетативное состояние» предложено заменить на «синдром ареактивного бодрствования» (САБ) [5]. Появление минимальных проявлений сознания (фиксация взора, слежение взором за предметами, выполнение простых заданий) «расширяет» диагноз и используют термин «состояние минимального сознания» (СМС) [4]. В настоящее время лечение пациентов с ХНС, как правило, заключается в процедурах ухода, адекватной нутритивной поддержке, устранении любых потенциальных причин ноцицептивной импульсации, спастичности, лечении инфекционных осложнений [6]. Поскольку отсутствует общепризнанная четкая патофизиологическая концепция ХНС, нет и патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление сознания у этой категории больных [7—8]. Выбор препаратов у пациентов с ХНС основан на представлении о необходимости стимуляции и стабилизации восходящей активирующей системы ствола мозга (реакции пробуждения), повышении активности надстволовых структур [9]. Чаще благоприятные отзывы в литературе встречаются об амантадине, золпидеме, леводопе, баклофене, ламотриджине, метилфенидате [10—11]. Однако четких рекомендаций по срокам, совместному или раздельному применению этих препаратов, равно как и дозировкам не существует [12]. Публикации о случаях быстрого и достаточно полного «пробуждения» больного после приема какого-либо из препаратов встречаются с энтузиазмом, но, как правило, так и остаются «случаями», не реализующимися в повседневное массовое использование [13—15]. Чаще в литературе встречаются описания нежелательных реакций на применяемые с психостимулирующей целью лекарственные препараты. Прежде всего это относится к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы: тахикардия, повышение артериального давления, гипергидроз, повышение мышечного тонуса [16—19]. В результате приходится либо отменять препарат, либо существенно снижать дозу. На основе рандомизированного исследования 184 пациентов в ВС и СМС после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в период от 4 до 16 недель после травмы Американская академия неврологии включила амантадин в свои рекомендации по лечению больных с ХНС [20]. В этом исследовании оценка эффективности амантадина проводилась по динамике восстановления пациента с использованием шкалы Disability Rating Scale (шкала DRS) [21]. В сравнении с контрольной группой в исследуемой разница составила 0,3 балла в неделю. Через 6 недель лечения при оценке по шкале DRS суммарный балл у пациентов, получавших амантадин, был выше.

Улучшение функционального статуса больных после приема амантадина было статистически достоверным, но механизм такого действия препарата до конца не изучен. Дофаминергическое и антиглутаматергическое действие амантадина далеко не в полной мере можно связать с благоприятным эффектом у больных с последствием ЧМТ [22—24].

Описана зависимость положительного эффекта амантадина от дозы. У пациента, в течение 5 месяцев находящегося в СМС после ЧМТ, способность к контакту появилась после приема препарата, исчезла после прекращения и вновь появилась после возобновления лечения [25]. Из 588 больных после остановки сердца 16 получали амантадин и/или метилфенидат в подостром периоде [26]. При оценке по шкале Рэнкина у этих больных быстрее восстанавливались поведенческие навыки, при выписке из стационара у них отмечался более высокий уровень сознания.

S. Lehnerer приводит описание случая удачного применения амантадина у пациентки с разрывом аневризмы правой средней мозговой артерии с обширным инфарктом в бассейне этой артерии. Больная находилась в ВС в течение 9 месяцев, на фоне тетрапареза наблюдались множественнные миоклонии. Гиперкинезы регрессировали и сознание восстановилось в течение нескольких дней после начала приема амантадина. Авторы эмоционально назвали этот эффект «потрясающей динамикой» [27].

В доступной литературе мы нашли только 3 публикации, в которых авторы использовали электроэнцефалографию (ЭЭГ) и нейровизуализацию для оценки эффективности амантадина. Так, у пациента с хорошей динамикой восстановления сознания на фоне приема амантадина на ЭЭГ регистрировали появление альфа-активности и снижение количества медленных волн [28]. У больного в СМС после нетравматического поражения мозга на фоне приема амантадина наблюдали повышение биоэлектрической активности альфа-диапазона, но при отмене препарата возвращалась дезорганизованная активность [29]. Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ) в качестве метаболического маркера у пациента с последствиями постгипоксического поражения мозга показало положительную динамику метаболизма ^{18}F-ФДГ в коре лобных, теменных, височных долей. Параллельно наблюдали положительную динамику неврологической симптоматики по шкале Coma Recovery Scale—Revised (CRS-R). До начала приема амантадина больной длительное время находился в СМС без какой-либо динамики [30]. Большую эффективность амантадина в дозе 100—400 мг в сутки наблюдали у пациентов с ХНС после ЧМТ в сравнении с больными с последствием нетравматического повреждения мозга [31]. В нашей стране многоцентровое исследование эффективности амантадина было проведено по инициативе А.А. Белкина и соавт. [32]. В 5 крупных российских центрах эффективность приема амантадина у пациентов оценивали по шкале исходов Глазго и динамике ЭЭГ. Результаты этого ис-

Таблица 1. **Распределение пациентов в каждой группе по возрасту * и полу**
Table 1. **Distribution of patients by age and sex**

Группа	Средний возраст, годы	Мужчины		Женщины	
		n	средний возраст, годы	*n*	средний возраст, годы
1-я (*n*=61)	36 (max — 68)	41	35,58 (max — 65)	20	37,65 (max — 68)
2-я (*n*=35)	29 (max — 68)	22	30,57 (max — 68)	13	27,69 (max — 62)
3-я (*n*=46)	26,07 (max — 54)	34	27,06 (max — 54)	12	23,25 (max — 35)

Примечание. * — минимальный возраст пациентов во всех группах составил 18 лет.
Note. * — the minimum age of patients in all groups was 18 years.

Таблица 2. **Распределение пациентов в зависимости от этиологии поражения головного мозга**
Table 2. **Distribution of patients depending on the etiology of brain injury**

Группа	ЧМТ	Гипоксия	ПСАК*	Менингоэцефалит	Ишемический инсульт
1-я (*n*=61)	35 (57,3%)	8 (13,1%)	9 (14,7%)	5 (8,1%)	4 (6,5%)
2-я (*n*=35)	13 (37,1%)	18 (51,4%)	—	3 (8,5%)	1 (2,8%)
3-я (*n*=46)	36 (78,2%)	5 (10,8%)	1 (2,2%)	2 (4,3%)	2 (4,3%)

Примечание. * — ПСАК- паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние.
Note. * — CSAC-parenchymal-subarachnoid hemorrhage.

следования показали положительное влияние препарата на результаты реабилитационной терапии, сроки пребывания больных в отделении интенсивной терапии сократились [32]. В дальнейшем отечественные исследования подтвердили ранее полученные результаты [33—35]. В одной из работ было отмечено, что амантадин не оказывал существенного положительного влияния, если исходно у больных на ЭЭГ преобладали полиритмия, замедление биоэлектрической активности мозга с признаками ирритации диэнцефальных структур [36]. Важно, что при наличии в исходной записи ЭЭГ локальной эпилептиформной активности прием амантадина мог акцентировать такой очаг, сделав его доминантным. Это впоследствии дает или отрицательную динамику функционального состояния больного, или не сопровождается вообще какими-либо изменениями состояния больного.

Собственные результаты применения амантадина сульфата у пациентов в ВС/САБ

Амантадин сульфат использовали в лечении 142 пациентов в ВС/САБ и СМС, которые проходили лечение в отделении реанимации РНХИ им. А.Л. Поленова, филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова, в период с 2006 по 2018 гг. Препарат амантадин сульфат (ПК-Мерц) применяли в внутривенной форме по 500 мл 1 раз в день в течение 7 суток, а затем назначали таблетированную форму по 100 мг в зонд (или гастростому) 2 раза в сутки в первой половине дня не менее 3 недель. До проведения терапии наблюдаемая у пациентов неврологическая симптоматика была интерпретирована с точки зрения сохранности взаимодействия различных систем мозга — двигательных рефлексов зрительной системы, соматосенсорной системы ствола, признаков поражения пирамидных и экстрапирамидных трактов и т.д. Данный подход позволил судить о структурных и функциональных нарушениях связей ретикулярной формации ствола мозга, таламусов, коры головного мозга и выделить доминирующую неврологическую симптоматику. Разделение на 3 основные группы было основано на выделении наиболее устойчивой комбинации неврологической симптоматики, наблюдавшейся у обследованных пациентов с ХНС. Основными критериями для отнесения к определенной группе были устойчивость реакции бодрствования, наличие и/или выраженность спонтанных рефлекторных реакций, наличие стереотипных (возникающих как спонтанно, так и в ответ на внешние стимулы) примитивных эмоциональных реакций, изменение мышечного тонуса. В зависимости от наблюдаемой неврологической симптоматики все пациенты были разделены на три основные группы. Основными характеристиками 1-й группы (ареактивный тип течения) были: продолжительность периодов спонтанного бодрствования менее $^1/_3$ дневного времени суток или открывание глаз только на стимуляцию; снижение или отсутствие спонтанной непроизвольной (рефлекторной) активности; снижение мышечного тонуса. Для 2-й группы (преобладание примитивных лимбических реакций) были характерны стереотипные реакции в виде появления гримасы бо-

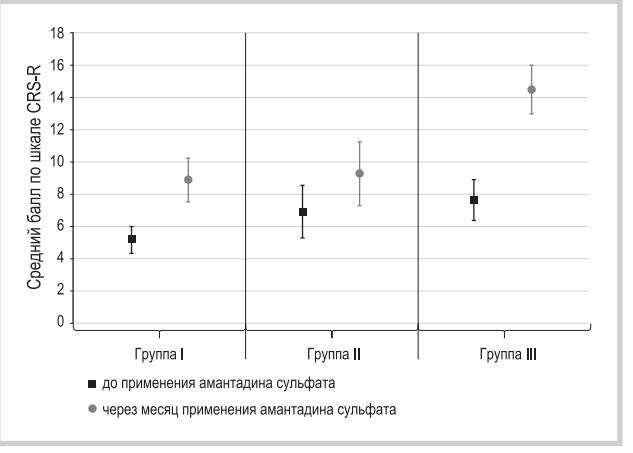
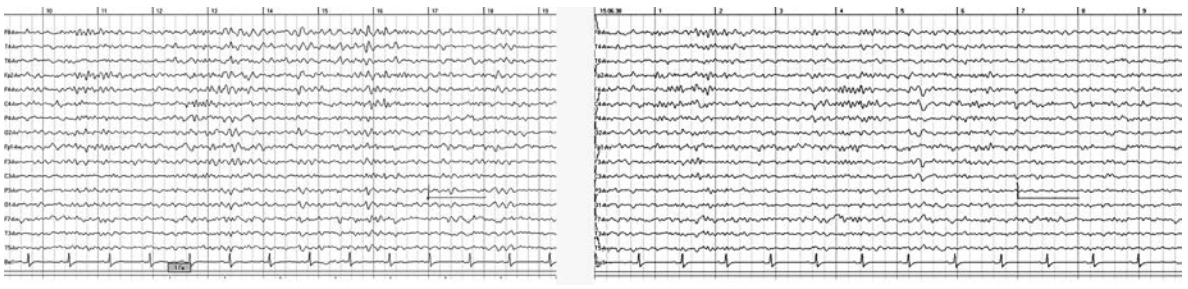


Рис. 1. **Сравнение среднего балла по шкале CRS-R до и через месяц после применения амантадина сульфата по всех группах.**
Fig. 1. **Comparison of mean CRS-R score before and one month after treatment with amantadine sulfate in all groups.**



а/a б/b

Рис. 2. **ЭЭГ пациентки *Б*.**
а — до проведения терапии амантадином сульфатом; б — во время введения амантадина сульфата (отмечается увеличение количества быстрых волн).

Fig. 2. **EEG of patient *B*.**
a — before therapy with amantadine sulfate; b — during the introduction of amantadine sulfate (an increase in the number of fast waves is noted).



Рис. 3. **Пациентка *Б.*, 2,5 мес после ЧМТ, мышечный тонус низкий, уровень сознания ВС/САБ.**

Fig. 3. **EEG of the female patient *B.* 2.5 month after brain injury. The muscle tonus is low. consciousness level VS/AWS.**

ли, недовольства, плача на любую внешнюю стимуляцию (прикосновение, вербальная команда); пациенты без трахеостомической канюли издавали громкие мычащие звуки, стоны, без отчетливой вербализации. В 3-ю группу (преобладание экстрапирамидной симптоматики) отнесены пациенты с повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, а также кататонией, тремором, гипомимией и т.д. Для оценки эффекта терапии применяли шкалу CRS-R до и через месяц после проведения терапии [37—38].

Распределение пациентов в каждой группе по возрасту и полу представлено в **табл. 1**, в зависимости от этиологии поражения мозга — в **табл. 2**.

Наиболее частым побочным эффектом внутривенного введения амантадина сульфата было увеличение проявлений симпатической гиперактивности: отмечено у 12 пациентов 1-й группы, у 9 пациентов 2-й группы и у 19 пациентов 3-й группы. При появлении признаков симпатикотонии введение препарата не отменяли, а использовали методику сочетанного введения амантадина сульфата и клофелина в дозе 0,2—0,8 мкг/кг/ч. Критериями эффективности считали: уменьшение проявлений симпатикотонии на фоне увеличения бодрствования; появление признаков целенаправленной спонтанной активности; регресс экстрапирамидной симптоматики у пациентов 3-й группы. Результаты применения амантадина сульфата представлены на **рис. 1**.



Рис. 4. **Пациентка *Б.* через 12 мес с момента ЧМТ, уровень сознания — СМС.**

Fig. 4. **Female patient *B.* 12 month after brain injury, consciousness level — minimally consciousness state.**

Клинический пример

Пациентка *Б.*, 23 лет, попала в дорожно-транспортное происшествие (пассажир мотороллера), в результате чего получила открытую ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, перелом свода и основания черепа. Первоначально поступила в стационар в тяжелом состоянии с признаками дислокации мозговых структур в коме 1 (оценка по шкале Four Score Scale — E0 M0 B3 R0). Произведено экстренное оперативное вмешательство — декомпрессивная трепанация черепа, удаление субдуральной гематомы слева. Затем выполнено повторное оперативное вмешательство — удаление остатков субдуральной гематомы левого полушария. Через месяц после травмы уровень сознания — ВС/САБ. В связи с признаками гидроцефалии выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование с постановкой программируемой системы. Продолжительность ВС/САБ на момент

перевода в отделение составила 2 мес. По шкале CRS-R — 3 балла: слуховая функция — 0, зрительная — 0, двигательная — 1, оромоторная/вербальная — 1, коммуникация — 0, бодрствование — 1. Мышечный тонус — 1 балл по шкале Ашворта, сухожильные рефлексы симметрично снижены. Пациентка отнесена к 1-й группе. При проведении МРТ головного мозга выявлены обширные кистозно-атрофические изменения левой височной доли. Сходные изменения обнаружены в проекции левых лобной и теменной долей, полюса правой височной доли, а также в передних отделах правой височной доли. В правых лобной, теменной, височной, затылочной долях, а также в левой лобной доле в проекции скорлупы мозга мелкие зоны кистозно-атрофических изменений. Проведена терапия амантадином сульфатом по представленной выше схеме, во время введения препарата выполняли регистрацию ЭЭГ **(рис. 2)**.

В течение последующих нескольких месяцев произошло расширение сознания до уровня СМС, а в течение года — до уровня выход из СМС (22 баллов по шкале CRS-R). На **рис. 3 и 4** представлены фото пациентки на различных этапах восстановления.

Обсуждение

Результаты лечения с применением внутривенной формы амантадина сульфата (ПК-Мерц) у пациентов в ВС/САБ показали, что у всех пациентов, независимо от этиологии поражения головного мозга, через месяц от начала лечения наблюдали положительную динамику в виде увеличения балла по шкале CRS-R. Наилучшие исходы получены у пациентов 3-й группы (с преобладанием экстрапимидной симптоматики). В данной группе отмечали наибольшее прибавление баллов по шкале CRS-R — на 6,86. Следует отметить, что в 3-й группе был выше и средний исходный балл по шкале CRS-R, который составил 7,64 (при 5,18 в 1-й группе, 6,9 — во 2-й группе). Остается дискутабельным, имела ли место дофаминергическая недостаточность у пациентов 3-й группы, которая могла быть коррегирована введением препарата с дофаминергическим и антиглутаматергическим эффектами — амантадином сульфатом. Предполагают, что амантадин сульфат активирует дофаминергическую передачу, способствуя высвобождению дофамина и блокируя его обратный захват. Возможно, именно усиление нейротрансмиссии в дофаминзависимых нигростриатных, мезолимбических и лобных путях создало предпосылки для более быстрого восстановления сознания.

В настоящий момент недостаточно данных об эндогенной продукции различных нейромедиаторов в зависимости от длительности бессознательного состояния [39]. Патогенетические аспекты нарушения сознания сложно связывать с измерением содержания различных медиаторов как в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), так и в крови. Во-первых, медиаторная система мозга очень динамична, и ее показатели быстро меняются, во-вторых, данной системе не свойственна линейность биологического процесса, когда недостаточность того или иного медиатора определяет выпадение какой-либо функции, и наоборот, избыточная секреция создает условия для преобладания функции. Сложность также заключается в том, что для оценки состояния медиаторных систем мозга не применим вариант оценки, используемый у пациентов с патологией периферических медиаторных систем и синапсов (наиболее ярким из которых является миастения), когда проведение пробы на восполнение ацетилхолина в синапсе является диагностически значимым. Очень трудно учитывать изменение реактивности тропных к медиатору рецепторов. Повышенная реактивность сопровождается избыточными, чрезмерными ответами на действие существенно сниженных по сравнению с нормой количеств медиатора и наоборот. Снижение содержания в крови, ЦСЖ, тканях каких-либо специфических молекул далеко не обязательно является маркером снижения функциональной активности структур, где эти молекулы обеспечивают передачу информации.

Наибольшей популярностью в обосновании эффекта различных нейромедиаторных препаратов у пациентов с ХНС пользуется теория, предложенная N. Schiff, согласно которой различные варианты фармакологических и нефармакологических воздействий на лимбическую систему мозга и модулирование активности подкорковых связей, в частности, стриатума с бледным шаром, приводят к нормализации таламокортикальной активности и восстановлению сознания [40]. Согласно данной схеме амантадин активирует структуры стриатума и, соответственно, кору лобных долей.

Заключение

Амантадин сульфат, вводимый первоначально во внутривенной форме с переходом на таблетированную, оказывал отчетливый положительный эффект в виде увеличения балла, оцененного по шкале CRS-R у пациентов с ХНС различной этиологии. Наилучший результат получен у пациентов с ХНС преобладанием экстрапирамидной симптоматики независимо от этиологии поражения мозга.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-29-01066/2020.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов МА, Супонева НА, Вознюк ИА, и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5-16.
Piradov MA, Suponeva NA, Voznjuk IA, et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annaly Klinicheskoj i Jeksperimental'noj Nevrologii*. 2020;14(1):5-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1

2. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Med-

icine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. Neurology. 2018;91:450-460. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005926

3. Working Party of the Royal College of Physicians. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. A report of a working party of the Royal College of Physicians. *Clin Med (Lond)*. 2019;3(3):249-254. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.3-3-249
4. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):741-756. https://doi.org/10.1111/ene.14151
5. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. BMC Medical. 2010;8:68. https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-68
6. Van Erp WS, Lavrijsen JC, Vos M, et al.The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(1):85.e9–85.e14. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.014
7. Пирадов МА, Супонева НА, Сергеев ДВ, и др. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(5):6-15. Piradov MA, Suponeva NA, Sergeev DV, et al. Structural and functional basis of chronic disorders of consciousness. *The Annals Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(5):6-15. (In Russ.). https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.5.1
8. Кондратьева ЕА, Авдюнина ИА, Кондратьев АН, и др. Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(4):273-280. Kondrat'eva EA, Avdjunina IA, Kondrat'ev AN, et al. Vegetative State: Difficulty in Identifying Consciousness and Predicting Outcome. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(4):273-280. (In Russ.). https://doi.org/10.15690/vramn728
9. Schiff N, Giacino J, Laureys S. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. Lancet Neurol. 2019;18(6):600-614. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30031-6
10. Александрова ЕВ, Потапов АА, Зайцев ОС. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(7):40-46. Aleksandrova EV, Zaytsev OS, Potapov AA. Clinical syndromes of neurotransmitter system dysfunction in severe brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(7):40-46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20151157140-46
11. Кондратьева ЕА, Боровикова ВН, Кондратьев СА, и др. Роль ривастигмина (экселона) в лечении последствий черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(1):55-58. Kondrat'eva EA, Borovikova VN, Kondrat'ev SA, et al. The role of rivastigmine (exelon) in the treatment of consequences of cranial-brain trauma. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(1):55-58. (In Russ.).
12. Thibaut A, Schiff N, Giacino J,et al. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. Lancet Neurol. 2019;18(6):600-614. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30031-6
13. Ciurleo R, Bramanti R, Calabro S. Pharmacotherapy for disorders of consciousness: are 'awakening' drugs really a possibility? *Drugs*. 2013;73(17):1849-1862. https://doi.org/10.1007/s40265-013-0138-8
14. Calabro RS, Arico I, De Salvo S, et al. Transient awakening from vegetative state: is high — dose zolpidem more effective? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(2):122-123. https://doi.org/10.1111/pcn.12215
15. Clauss RPW, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. NeuroRehabilitation. 2006;21(2):23-28.
16. Dolce G, Lucca LF, Quintieri M, et al. Dysautonomia and clinical outcome in vegetative state. Journal Neurotrauma. 2008;25:1079-1082. https://doi.org/10.1089/neu.2008.0536
17. Александрова ЕВ, Тоноян АС, Сычев АА, Крюкова КК. Активность симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: значение нейроанатомических факторов. *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. 2016;90(2):41-49. Alexandrova EV, Tonoyan AS, Sychev AA, Kryukova KK. The activity of sympathoadrenal system in the acute phase of severe traumatic brain injury: the importance of neuroanatomical factors. *Vestnik Rossijskogo Fonda Fundamental'nyh Issledovanij*. 2016;90(2):41-49. (In Russ.).
18. Гречко АВ, Кирячков ЮЮ, Петрова МВ. Современные аспекты взаимосвязи функционального состояния автономной нервной системы и клинико-лабораторных показателей гомеостаза организма при повреждениях головного мозга. *Вестник интенсивной терапии*. 2018;(2):79-86. Grechko AV, Kiryachkov YuYu, Petrova MV. Modern aspects of the relationship between the functional state of the autonomic nervous system and clinical and laboratory indices of the body's homeostasis in brain injuries. *Vestnik Intensivnoj Terapii*. 2018;(2):79-86. (In Russ.).
19. Lucca LF, Lofaro D, Pignolo L, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Rate in Vegetative or Minimally Conscious State after Acquired Brain Injury Evaluated by Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Assessment Measure. *J Neurotrauma*. 2019;36(16):2430-2434. https://doi.org/10.1089/neu.2018.5963
20. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018;91(10):450-460. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005926
21. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366(9):819-826. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102609
22. Gosseries O, Charland-Verville V, Thonnard M, et al. Amantadine, apomorphine and zolpidem in the treatment of disorders of consciousness. *Curr Pharm Des*. 2014;20(26)):4167-4184.
23. Kong M, Ba M, Ren C, et al. An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. *Oncotarget*. 2017;8(34):57316-57326. https://doi.org/10.18632/oncotarget.17622
24. Gao Y, Zhang Y, Li Z, et al.Persistent vegetative state after severe cerebral hemorrhage treated with amantadine: A retrospective controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21822. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021822
25. Zafonte R, Watanabe T, Mann N. Amantadine: a potential treatment for the minimally conscious state. *Brain Injury*. 1998;12(7):617-621. https://doi.org/10.1080/02699059812238
26. Reynolds JC, Rittenberger JC, Callaway CW. Methylphenidate and amantadine to stimulate reawakening in comatose patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(6):818-824. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.11.014
27. Lehnerer SM, Scheibe F, Buchert R, et al. Awakening with amantadine from a persistent vegetative state after subarachnoid haemorrhage. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr-2017-220305.
28. Horiguchi J, Inami Y, Shoda T. Effects of long — term amantadine treatment on clinical symptoms and EEG of a patient in a vegetative state. *Clinical Neuropharmacol*. 1990;13(1):84-88. https://doi.org/10.1097/00002826-199002000-00009
29. Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, et al. Clinical and electroencephalographic on — off e ect of amantadine in chronic non — traumatic minimally conscious state. *J Neurol*. 2015;262(6):1584-1586. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7771-y
30. Schnakers C, Hustinx R, Vandewalle G, et al. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):225-227. https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124099
31. Stelmaschuk S, Will MC, Meyers T. Amantadine to treat cognitive dysfunction in moderate to severe traumatic brain injury. *J Trauma Nurs*. 2015;22(4):194-203. https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000138
32. Белкин А.А., Щеголев А.В., Кондратьев А.Н., Бубнова И.Д. Использование амантадина сульфата (ПК-Мерц) в период выхода из комы: результаты многоцентрового исследования. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;(2):70-72. Belkin AA, Shchegolev AV, Kondratyev AN, Bubnova ID. Use of amantadine sulfate (pk.-merz) during coma emergence: results of a multicenter study. *Anesteziologija i Reanimatologija*. 2008;(2):70-72. (In Russ.).
33. Челяпина МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Клинические и электроэнцефалографические эффекты сульфата амантадина (ПК-Мерц) на фоне угнетенного сознания вследствие тяжелой травмы головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):24-28. Cheliapina MV, Sharova EV, Zaĭtsev OS. Clinical and electroencephalographic effects of amantadine sulfate (pk-merz) on consciousness disorders due to the severe traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* 2011;111(5):24-28. (In Russ.).

34. Зайцев ОС, Царенко СВ, Челяпина МВ, и др. Вопросы учета слабого медиаторного звена в фармакотерапии посткоматозных состояний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):87-90.
Zaitsev OS, Tsarenko SV, Chelyapina MV, et al. Issues of the accounting of a weak neurotransmitter component in the pharmacotherapy of postcomatose states. *Nevrologija, Nejropsihiatrija, Psihosomatika*. 2016;8(4):87-90. (In Russ.).

35. Зайцев О.С., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., и др. Психопатологические последствия тяжелой диффузной и очаговой травмы мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2018;(10, Спецвып):90.
Zaitsev OS, Potapov AA, Likhterman LB, et al. Psychopathological consequences of severe diffuse and focal brain trauma. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenova*. 2018;(10Specvyp):90. (In Russ.).

36. Челяпина МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Клинико-энцефалографический синдром дофаминергической недостаточности у пациентов с угнетением сознания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):9-15.
Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Clinical-encephalographic syndrome of dopamine deficiency in patients with depressed consciousness after severe brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*2015;115(4):9-15. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2015115419-15

37. Мочалова ЕГ, Легостаева ЛА, Зимин АА, и др. Русскоязычная версия пересмотренной Шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale—Revised) — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;(2):25-31.
Mochalova EG, Legostaeva LA, Zimin AA, et al. The Russian version of Coma Recovery Scale-revised — a standardized method for assessment of patients with disorders of consciousness. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018(2):25-31. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20181183225-31

38. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale — Revised: measurement char — acteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):2020-2029.
https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.033

39. Xia X, Yang Y, Guo Y, et al. Current Status of Neuromodulatory Therapies for Disorders of Consciousness. *Neurosci Bull*. 2018;34(4):615-625.
https://doi.org/10.1007/s12264-018-0244-4

40. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci*. 2010;33(1):1-9.
https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.11.002

Поступила 23.10.2020
Received 23.10.2020
Принята к печати 09.11.2020
Accepted 09.11.2020