ФАРМАКОТЕРАПІЯ черепно-мозкової травми та супутніх когнітивних і нейроповедінкових ускладнень

Наслідки черепно-мозкової травми зумовлені модифікаціями прозапальних процесів і нейромедіаторів. Результати досліджень і систематичних оглядів свідчать, що фармакотерапія, яка сприяє підвищенню дофамінергічної активності, здатна поліпшувати рівень свідомості та когнітивних функцій як у гострій, так і в хронічній фазах лікування пацієнтів із цими травмами. До вашої уваги представлено огляд публікації R.F. Butterworth «Amantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neurobehavioral complications» видання *J Pharmacol Pharm Res* (2020; 3 (1): 1–5), присвяченої цій проблемі.

Черепно-мозкові травми суттєво погіршують якість життя через когнітивні, нейропсихіатричні (тривога, депресія) та нейроповедінкові (дратівливість, гіперзбудливість, розгальмованість, послаблення контролю імпульсивності, ажитація, агресія) наслідки.

Одним із найчастіше призначуваних препаратів під час нейрореабілітації пацієнтів із черепно-мозковою травмою є амантадин, який сприяє підвищенню концентрації дофаміну в мозку.

R.F. Butterworth зазначає, що метою його огляду було уточнити поточну думку щодо механізму дії амантадину як засобу для лікування черепно-мозкової травми та пов'язаних із нею розладів центральної нервової системи (ЦНС), а також критично переглянути докази на підтримку ефективності амантадину для лікування пов'язаних із черепно-мозковою травмою когнітивних і нейроповедінкових ускладнень.

Для цього було зіставлено та проаналізовано результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), а також систематичних оглядів і метааналізів, зокрема щодо можливості оновлення практичних рекомендацій.

Механізми дії амантадину при черепно-мозковій травмі

Як відомо, черепно-мозкова травма і супутні зміни функціонування ЦНС та хімічний дисбаланс призводять до регіонально-селективних модифікацій прозапальних процесів і змін нейромедіаторів. Результатом є когнітивні та нейроповедінкові наслідки травми.

Гострій фазі одужання після тяжкої черепно-мозкової травми притаманні короткий період гіперзбудливості та подальший тривалий період гіпозбудливості, спричинений виснаженням нейромедіаторів, зокрема дофаміну (Giacino et al., 2012).

Амантадин сприяє дофамінергічній активності завдяки кільком механізмам, а саме полегшенню синаптичного вивільнення дофаміну, блокуванню його повторного захоплення, стимуляції ферменту L-дофа-декарбоксилази (внаслідок чого збільшується синтез дофаміну, пов'язаний з антагонізмом щодо N-метил-D-аспартатних рецепторів).

Дані дослідження методом позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у пацієнтів із черепно-мозковою травмою підтверджують, що амантадин має потенціал для поліпшення функції ЦНС через вплив на дофамінергічну систему (Kraus et al., 2005).

Ефективність амантадину при лікування черепно-мозкової травми та супутніх порушення свідомості й когнітивної дисфункції

Дані систематичних оглядів і метааналізів

У разі черепно-мозкової травми як засіб підвищення ефективності та прискорення когнітивного відновлення й реабілітації широко застосовують амантадин. Результати систематичних оглядів клінічних досліджень нині є предметом дискусії щодо порівняльної ефективності та безпеки застосування амантадину.

За даними огляду впливу фармакологічних агентів на когнітивні функції на ранніх стадіях після черепно-мозкової травми, лікування амантадином сприяло помітним перевагам при оцінюванні за шкалою ком Глазго (GCS), причому на ймовірність користі такого лікування

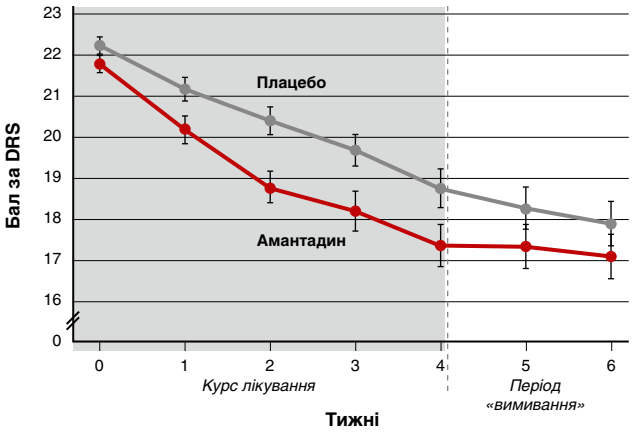

Рисунок 1. Функціональне відновлення у пацієнтів із тяжкою ЧМТ (середні бали за DRS ± стандартні похибки) у групі лікування амантадином порівняно з групою приймання плацебо

Адаптовано згідно з Giacino J.T. et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 819–826.

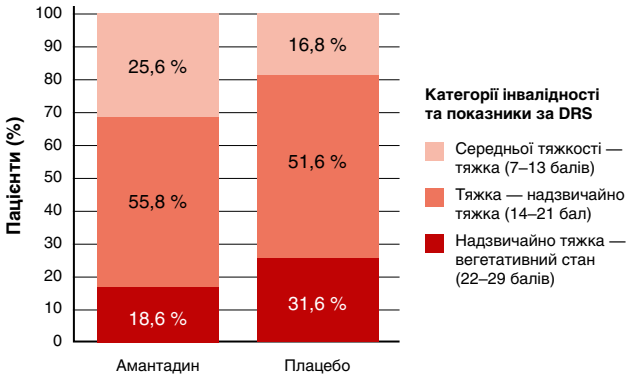

Рисунок 2. Вплив лікування амантадином порівняно з плацебо на розподіл балів за DRS через 4 тижні лікування

Адаптовано згідно з Giacino J.T. et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 819–826.

мали вплив дозування препарату та вибір показників (Wheaton et al., 2009).

Дослідники Університету Торонто розглянули доказові дані ефективності фармакологічних втручань за черепно-мозкової травми і підтвердили, що амантадин (100–300 мг/день) був ефективним як у гострій, так і у хронічній фазі лікування, особливо щодо поліпшення когнітивної функції та рівня свідомості, виміряного за GCS (Talsky et al., 2011).

У звіті, укладеному згідно з Положенням про переважні звіти для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA), описано результати систематичного огляду ефективності препаратів для лікування когнітивних розладів після черепно-мозкової травми.

Було проаналізовано 89 публікацій (загалом 1306 випадків черепно-мозкової травми, у 295 із яких отримували лікування амантадином у дозуванні 50–400 мг на день).

За отриманими результатами огляду, препарат сприяв поліпшенню рівня пильності, орієнтації, уваги, швидкості оброблення інформації та засвоєнню рухових навичок.

На підставі звіту було створено рекомендації щодо належної практики під егідою Вищого органу з питань охорони здоров'я Франції (HAS) у співпраці з Французьким товариством фізичної та реабілітаційної медицини (SOFMER) (Plantier et al., 2016).

В огляді публікацій баз даних PubMed і CINAH, метою якого було визначити ефективність амантадину для поліпшення когнітивних функцій після черепно-мозкової травми, ключові моменти та рекомендації фокусувалися на ефективності застосування амантадину, який сприяв активації збудження ЦНС та поліпшенню когнітивних здібностей порівняно з плацебо.

Отже, можна зробити висновок, що терапія амантадином (100 мг/добу) може бути корисною в період від 3 діб до 6 місяців після черепно-мозкової травми (Stelmaschuk et al., 2015).

Для оновлення практичних рекомендацій Американської академії неврології (AAN) було проведено комплексний огляд літератури щодо діагностики, перебігу, прогнозу та лікування розладів свідомості, що тривають понад 28 днів (Giacino et al., 2018).

Встановлено, що відновлення і прогноз після тривалого вегетативного стану /синдрому несвідомого неспання (VS/UWS) були кращими в травматичних випадках порівняно з нетравматичними. Амантадин прискорював функціональне відновлення у пацієнтів зі станом мінімальної свідомості або VS/UWS, вторинними щодо тяжкої черепно-мозкової травми, упродовж 4 тижнів лікування.

На підставі отриманих висновків було оновлено настанови щодо лікування пацієнтів із тривалими розладами свідомості: рекомендовано призначати амантадин (100–200 мг двічі на добу) дорослим із травматичним VS/UWS або станом мінімальної свідомості (4–16 тижнів після травми) для прискорення функціонального відновлення та зменшення інвалідизації на ранніх стадіях відновлення (*рівень доказів B*) (Giacino, Katz et al., 2018).

Результати окремих досліджень

Міжнародне РКД було проведено за участю 184 пацієнтів, які перебували у вегетативному стані або стані мінімальної свідомості 4–16 тижнів після тяжкої черепно-мозкової травми. Пацієнти отримували амантадин або плацебо впродовж 4 тижнів із подальшою 2-тижневою поступовою відміною. Швидкість функціонального відновлення оцінювали за рейтинговою шкалою оцінювання інвалідності (DRS).

Як зазначають дослідники, відновлення було значно швидшим у групі амантадину порівняно з плацебо. Дані ретроспективного аналізу розподілу показників DRS за категоріями результатів засвідчили, що в групі застосування амантадину результати були кращими порівняно з плацебо: наприкінці лікування менше пацієнтів залишилися у вегетативному стані, більша частка демонструвала відновлення ключових поведінкових показників за переглянутою шкалою відновлення після коми (CRS-R).

Тобто амантадин ефективно прискорює одужання під час гострого реабілітаційного періоду в пацієнтів із тривалими розладами свідомості після черепно-мозкової травми (рис. 1 і 2) (Giacino et al., 2012).

Для оцінювання ефективності застосування амантадину сульфату 90 пацієнтів із помірною та тяжкою

черепно-мозковими травмами були у випадковий спосіб розподілені до однієї з двох груп дослідження (n = 45 у кожній).

Учасники групи А отримували реанімаційні заходи за стандартним протоколом, тоді як пацієнти групи В додатково отримували інфузії амантадину сульфату (200 мг/добу 14 днів).

Рівень свідомості, як зазначають дослідники, оцінювали за GCS через 1, 2 і 4 тижні після травми, а результати для пацієнтів — за шкалою результатів Глазго (GOS).

Пацієнти групи В продемонстрували ефективніше поліпшення показників за GOS порівняно з учасниками групи А ($p < 0,005$) та кращі результати за цією шкалою наприкінці лікування (Gafaar et al., 2016).

Вплив амантадину на когнітивні функції було досліджено в 119 осіб із хронічною черепно-мозковою травмою (> 6 місяців після травми). Когнітивні функції оцінювали відповідно на 0, 28 і 60-й дні лікування за допомогою батареї психологічних тестів.

На відміну від загального консенсусу, створеного на підставі даних згаданих вище досліджень, користь застосування амантадину для посилення когнітивних функцій при хронічній черепно-мозковій травмі не було підтверджено результатами цього дослідження (Hammond et al., 2018).

Ефективність амантадину при черепно-мозковій травмі та пов'язаних із нею нейроповедінкових розладах

Систематичні огляди

За результатами численних досліджень, застосування амантадину (100–300 мг/добу) було ефективним як у гострій, так і в хронічній фазі після черепно-мозкової травми для лікування нервово-поведінкових ускладнень (ажитація, тривога) (Talsky et al., 2011).

Мета систематичного огляду даних РКД (баз даних Medline, EMBASE, PsychInfo та Cochrane Clinical Trials) — оцінити ефективність дофамінергічних агентів при апатії та психомоторній загальмованості, а також його впливу на контроль поведінки після черепно-мозкової травми.

Результати шести РКД (загалом брали участь 150 пацієнтів) свідчили про користь для лікування у разі ознак ажитації та агресії, але якість дослідження була неналежною через неправильний дизайн, невелику кількість пацієнтів та неоднорідні вимірювання отриманих даних. Проте дані дослідження високої якості продемонстрували ефективність застосування амантадину щодо контролю поведінки (Sami and Faruqui, 2015).

Систематичний огляд, на підставі якого під егідою HAS у співпраці з SOFMER було створено настанови щодо належної практики, підтвердив, що лікування амантадином (50–400 мг/день) сприяло поліпшенню рівня пильності, орієнтації, уваги, швидкості оброблення інформації та набуття рухових навичок. Проте доказів щодо ефективності лікування амантадином при ажитації, агресивності та тривозі бракувало (Plantier et al., 2015).

Зокрема, систематичний огляд із використанням баз даних Medline, PubMed, CINSHL, EMBASE, PsychInfo, Central та інструменту Кокранівської співпраці для оцінювання систематичної помилки був присвячений аналізу отриманих доказів ефективності фармакологічних втручань для лікування агресії (первинний результат) після черепно-мозкової травми у дорослих. Було виявлено доказові дані ефективності амантадину для лікування пацієнтів із дратівливістю та агресією (Hicks et al., 2019).

Окремі дослідження

Міжнародне РКД за участю 184 пацієнтів, що перебували у вегетативному стані або стані мінімальної свідомості 4–16 тижнів після тяжкої черепно-мозкової травми, продемонструвало значущу ефективність 4-тижневої терапії амантадину порівняно з плацебо щодо ключових поведінкових контрольних показників, які включали послідовне виконання команд, чітку вербалізацію, надійну комунікацію за принципом «так/ні» тощо (Giacino et al., 2012).

Для апріорної оцінки в РКД гіпотези про те, що амантадин знижує дратівливість і агресію в осіб більш ніж через 6 місяців після черепно-мозкової травми, 76 осіб розподілили до груп застосування:

- амантадину (100 мг двічі на добу, n = 38);
- плацебо (n = 38).

Симптоми дратівливості та агресії оцінювали за допомогою відповідних доменів нейропсихіатричного опитувальника NPI (NPI-I та NPI-A).

Як зазначають дослідники, у групі застосування амантадину було встановлено суттєве поліпшення щодо показників за NPI-I порівняно з плацебо ($p < 0,0016$) (Hammond et al., 2014).

Для подальшої перевірки гіпотези про те, що застосування амантадину зменшує дратівливість при черепно-мозкової травми за період понад 6 місяців, 168 пацієнтів брали участь у багатоцентровому РКД.

Учасники дослідження отримували амантадину гідрохлорид (100 мг двічі на добу) або плацебо протягом 28 і 60 днів відповідно.

Ознаки дратівливості оцінювали до та після лікування за допомогою NPI-I. Зокрема, у групі амантадину спостерігали значуще поліпшення порівняно з групою плацебо за цими показниками, а також за шкалою загального клінічного враження (CGI) (Hammond et al., 2015).

Було продемонстровано потенційні переваги застосування амантадину (100 мг двічі на добу) щодо зменшення ознак гніву та агресії у 168 пацієнтів із хронічною черепно-мозковою травмою (Hammond et al., 2017).

Дані для оновлення національних настанов щодо лікування розладів свідомості

На підставі результатів двох високоякісних систематичних оглядів, розглянутих вище, було оновлено клінічні практичні настанови та розроблено конкретні рекомендації, що стосуються розладів свідомості:

- настанови щодо належної практики під егідою HAS у співпраці із SOFMER;
- настанови AAN, Американського конгресу реабілітаційної медицини (ACRM) і Національного інституту дослідження проблем інвалідизації, незалежного проживання та реабілітації (NIDLRR).

Прокинься з **ПК-МЕРЦ!**

ПК-МЕРЦ®
Амантадину сульфат

- Рекомендований при черепно-мозкових травмах та розладах свідомості[1-3]
- Доведена ефективність в лікуванні паркінсонізму та акінетичних станів[4]
- Єдиний в Україні амантадин у формі розчину для інфузій[5]

acino

PK-Merz
The Glutamate Antagonist

UA-PKMZ-IMI-112021-005

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПК-Мерц. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг; Лікарська форма. Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Протипаркінсонічні препарати. Код АТХ N04B B01. **Фармакологічні властивості.** Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста стріарного допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокади зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою. **Показання.** Інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різких загостреннях симптомів паркінсонізму. Для підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільності) у посткоматозних станах різної етіології в лікарняних умовах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV); кардіоміопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Bazett QTc >420 мс) або з помітними U-хвилями, або з уродженим QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будипіном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судомні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. **Побічні реакції.** Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна ажитація, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідо, «мармурова шкіра», що супроводжується набряками нижньої частини гомілки і гомілковостопного суглоба, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Наказ МОЗ України** 05.01.2017 No 7. P. n. No UA/9031/02/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО **Наказ МОЗ України** 04.10.2018 No 1809

1. Wojciech Danysz, Andrzej Dekundy, Astrid Scheschonka & Peter Riederer J Neural Transm 2021 Feb;128(2):127–169. 2. Butterworth RF Amantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioural complications. J Pharmacol Pharm Res, Volume 3(1): 1–5, 2020. 3. Giacino JT et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Neurology. 2018 Sep 4;91(10):450–460. 4. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. J Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2020;7(1):7 5. http://www.drlz.com.ua.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна| Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Настанови Американської академії неврології (AAN, 2019)

Пацієнтам із травматичним синдромом VS/UWS або станом мінімальної свідомості через 4–16 тижнів після травми слід призначати амантадин по 100–200 мг двічі на добу для прискорення функціонального відновлення та зменшення ступеня інвалідизації на ранніх стадіях відновлення за умови відсутності медичних протипоказань або інших специфічних ризиків (*рівень рекомендації B*).

Терапія амантадином (100–200 мг двічі на добу) протягом 4 тижнів у пацієнтів віком 16–65 років із травматичним розладом свідомості за період 4–16 тижнів після травми, ймовірно, прискорює функціональне відновлення на ранніх стадіях. Швидше відновлення сприяє зменшенню тягаря інвалідизації, витрат на лікування та мінімізує психосоціальний стрес як у пацієнтів, так і в осіб, які їх доглядають.

Наразі жодних ідентифікованих терапевтичних досліджень за участю дітей немає. Єдиним терапевтичним втручанням, яке підтвердило ефективність у дорослих (віком 16–65 років), є амантадин.

За отриманими даними РКД, застосування амантадину у пацієнтів із черепно-мозковою травмою, 9 % дітей, які приймали це лікування, мали побічні ефекти. Втім, методологічні проблеми обмежують терапевтичні висновки.

Настанови Французького товариства фізичної та реабілітаційної медицини (SOFMER, 2016)

Як зазначають дослідники, достатніх доказових даних щодо ефективності застосування амантадину в лікуванні ажитації, агресивності та тривоги після черепно-мозкової травми не отримано.

Зокрема, про зменшення ознак апатії та мотиваційних розладів, поліпшення процесу прийняття рішень повідомлялося в дослідженнях на кшталт «випадок–контроль» із дозуванням амантадину 300 мг/добу (*експертний консенсус*).

Після 2012 року до рекомендацій було додано примітку: результати двох проведених досліджень, опубліковані 2014 та 2015-го, суперечать викладеній вище рекомендації.

F.M. Hammond et al. (2014) продемонстрували з високим рівнем доказовості (*рівень рекомендації A*) ефективність амантадину (200 мг/добу) для лікування дратівливості та агресивності, пов'язаних із хронічною черепно-мозковою травмою.

Крім того, в обох дослідженнях було акцентовано увагу на сильному ефекті плацебо, а також те, що пацієнти добре переносили терапію амантадином, а його побічні дії були порівнянними з такими для плацебо (Hammond et al., 2014, 2015).

Показання щодо застосування амантадину Міністерства охорони здоров'я Канади (Ontario Neurotrauma Foundation, 2017)

Слід розглядати можливість застосування амантадину для поліпшення уваги в осіб із черепно-мозковою травмою без посттравматичної амнезії, які не відповіли на інші ліки (*рівень рекомендації B*).

Амантадин може розглядатися як засіб для посилення активації та свідомості, прискорення темпів функціонального відновлення в осіб у негативному або мінімально сприйнятливому стані після черепно-мозкової травми (*рівень рекомендації A*).

Застосування амантадину в дозуванні 100 мг можна розглядати для пацієнтів із черепно-мозковою травмою, коли підозрюється, що порушення активації та уваги є чинником ажитації (*рівень рекомендації B*).

Рекомендації щодо фармакотерапії черепно-мозкової травми фахівців із когнітивної реабілітації Університету Сан-Паулу, Бразилія (Anghinah et al., 2018)

Амантадин є безпечним і ефективним засобом для зниження частоти розвитку симптомів дратівливості та її тяжкості після черепно-мозкової травми. Протягом 6-місячного періоду після травми застосування амантадину (100 мг 2 рази на день протягом 28 днів) сприяло безпечному та ефективному зменшенню частоти та тяжкості симптомів дратівливості (-4,3 бала за NPI-I; p = 0,0085). Спостерігалася також редукція симптомів агресії (-4,5 за NPI-A; p = 0,046).

У пацієнтів зі стійким вегетативним станом або станом мінімальної свідомості через 4–16 тижнів після черепно-мозкової травми застосування амантадину (200–400 мг на добу) сприяло прискоренню функціонального відновлення протягом перших 4 тижнів лікування порівняно з плацебо (p = 0,007).

Амантадин рекомендований для поліпшення функціонального стану пацієнтів між 4 і 16-м тижнями після черепно-мозкової травми (*рівень рекомендації A*).

Висновки

Підсумовуючи, R.F. Butterworth зазначає, що значущу користь амантадину (100–300 мг/добу) виявлено як при невідкладному, так і при тривалому лікуванні пацієнтів із черепно-мозковою травмою. Амантадин особливо ефективний за дифузної, лобової або правобічної черепно-мозкової травми. Поліпшення активації та рівня свідомості за шкалою ком Глазго супроводжувалися підвищенням рівня пильності, орієнтації, уваги та когнітивних здібностей за період від 3 діб до 6 місяців після черепно-мозкової травми. Лікування амантадином прискорює функціональне відновлення після тривалого VS/UWS (вегетативного стану чи синдрому несвідомого неспання), особливо в травматичних випадках. На відміну від єдиної думки щодо ефективності амантадину для лікування порушень свідомості та когнітивних функцій після черепно-мозкової травми, результати РКД, так і систематичних оглядів щодо ефектів препарату при нервово-поведінкових ускладненнях, як-от дратівливість, ажитація та агресія, нині лишаються дискусійними. Можливі джерела розбіжностей стосуються питання дизайну та неоднорідності показників, а також статистичних процедур. Для вирішення цих питань необхідні подальші дослідження.

Підготувала ***Наталія Купко***

UA-PKMZ-PUB-082022-011