

МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ за уражень мозку, що супроводжуються порушенням свідомості

Лікування пацієнтів із цереброваскулярною патологією, зокрема гострими порушеннями мозкового кровообігу і травматичними ураженнями головного мозку, є актуальною медико-соціальною проблемою. Значна поширеність, висока летальність та ризик інвалідизації надають їй глобального характеру.

Ураження головного мозку (структурні зміни або руйнування тканин мозку), як-от ішемічний та геморагічний інсульт, а також ЧМТ, можуть призвести до безлічі негативних наслідків, на кшталт зміни поведінки, втрата чутливості, фізичні обмеження та порушення когнітивних функцій (Winstein et al., 2016; Giacino et al., 2018).

Як прямі витрати, пов'язані з лікуванням пацієнтів із зазначеними ураженнями, так і непрямі через втрату працездатності зумовлюють важкий тягар для суспільства. А зі старінням населення спостерігається зростання поширеності інсульту та ЧМТ (Benjamin et al., 2019). Тож клініцистам вкрай важливо бути обізнаними щодо сучасних методів лікування пацієнтів із дефіцитами, пов'язаними з травмами головного мозку, та інтенсивної реабілітації.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність інсультів у світі становить від 150 до 200 на 100 тис. населення, і цей показник невідмінно зростає; зокрема, 5 % населення США набувають функціональної інвалідності через інсульт (Krishnamurthi, 2015; Dhamoon et al., 2017).

Відповідно до даних метааналізу, після цієї судинної катастрофи понад половину пацієнтів лишаються фізично залежними, приблизно 67 % мають залишковий неврологічний дефіцит, а 22 % — порушення когнітивних функцій (Tang et al., 2018). Наприклад, в Україні щорічно клініцисти реєструють близько 100–110 тис. випадків інсульту (Волосовець, 2023).

Однією з найпоширеніших причин смерті та інвалідизації у світі є також черепно-мозкова травма (ЧМТ). У США, згідно з даними Центрів контролю та профілактики захворювань (CDCR) за 2014 р., ЧМТ призвела до майже 3 млн звернень до відділень невідкладної допомоги та госпіталізації (CDCR, 2024).

ЧМТ спричиняє широкий спектр наслідків для якості життя постраждалих: зниження рівня свідомості, когнітивні, нейропсихічні (тривожні розлади та депресія), а також нейроповедінкові наслідки (останні часто мають ознаки дратівливості, гіперзбудливості, неналежного контролю імпульсів, агресії тощо). У разі тяжких ЧМТ летальність серед дорослого населення становить 45 %, а серед тих, хто вижив, частота неврологічних ускладнень упродовж року сягає 60–90 % (Maas et al., 2008).

До інвалідизувальних наслідків інсульту й ЧМТ належать хронічні порушення свідомості (адекватного сприйняття навколишнього світу і власного «я»; орієнтування в просторі, часі та власній особистості; здатності до продуктивної взаємодії з навколишнім світом і пізнавальної діяльності) та когнітивні розлади (Чистик, 2024).

Тяжким порушенням свідомості є кома, патологічний стан «без незбудливої реакції», для якої характерна повна втрата здатності пізнавати довкілля та себе за допомогою усвідомленості. Механізм розвитку коми полягає в погіршенні постачання кисню, що змінює церебральний метаболізм і перешкоджає збудливості нейронів та/або синаптичній функції (Трищинська, 2024).

Після коми, як правило, розвиваються хронічні порушення свідомості — вегетативний стан і стан мінімальної свідомості. Зокрема, вегетативний стан, або синдром неспання без реакції (*unresponsive wakefulness syndrome*), — це клінічний стан, за якого в пацієнта немає ознак цілеспрямованої поведінки, які свідчили б про усвідомлення ним власної особистості або навколишньої реальності. Стан мінімальної свідомості супроводжується тяжким порушенням свідомості, за якого наявні виразні, хоча й мінімальні, часто нестійкі ознаки цілеспрямованої поведінки, що свідчать про усвідомлення пацієнтом власної особистості або довкілля (Giacino et al., 2018).

Поширеність хронічних порушень свідомості, згідно з даними епідеміологічних досліджень, становить 0,2–3,4 випадку на 100 тис. осіб із вегетативним станом і близько 1,5 випадку на 100 тис. — зі станом мінімальної свідомості (Feigin et al., 2010; Van Erp et al., 2014). Такі порушення негативно позначаються на результатах захворювання та процесі реабілітації (Sibolt et al., 2013).

Лікування пацієнтів із порушеннями свідомості, що можуть поєднувати мінімальну свідомість, вегетативний стан і неспання без реакції та тривати від місяців до років після первинного ураження, є особливо складним клінічним завданням (Godbolt et al., 2013).

Сучасною фармакологічною стратегією для відновлення свідомості, когнітивних і рухових функцій після інсульту та ЧМТ, є застосування нейростимуляторів, механізми дії яких полягають у збільшенні концентрації різних нейро-медіаторів у синаптичній щілині (Winstein et al., 2016).

Вивченню ефективності застосування в клінічній практиці нейростимуляторів для відновлення після травм головного мозку було присвячено багато досліджень, проте докази на користь того, що вони поліпшують моторні, поведінкові та когнітивні функції, є неоднозначними, зокрема,

через невелику кількість пацієнтів та суперечливі результати. Фахівці медичних асоціацій та органів, які розробляють клінічні настанови, надають вкрай недостатньо рекомендацій щодо цієї сфери застосування. Хоча в настанові Американської академії неврології та Американського конгресу реабілітаційної медицини (AAN / ACRM, 2018) щодо використання нейростимуляторів рекомендовано для прискорення функціонального відновлення та зменшення ступеня інвалідизації призначати амантадин пацієнтам зі станом мінімальної свідомості, вегетативним станом або неспанням без реакції, що тривають від 4 до 16 тижнів після травми (Giacino et al., 2018).

Нині одним із найефективніших і безпечних нейростимуляторів є амантадин (дофамінергічний агент), ефективність якого для відновлення пацієнтів із травматичними ушкодженнями головного мозку, зокрема з порушеннями свідомості, підтверджено даними низки масштабних досліджень (Takehi et al., 2021).

Потенційний механізм дії амантадину за ураження мозку

Амантадин чинить як нейропротекторний, так і нейроактивувальний ефект у пацієнтів із порушеннями свідомості, спричиненими інсультом, ЧМТ та іншими причинами. Дослідження можливих механізмів дії препарату тривають. Як зазначають дослідники, амантадин модулює активність нейромедіаторів у мозку, зокрема дофаміну, який відіграє значну роль у контролі рухових функцій, мотивації та винагороди. За хвороби Паркінсона спостерігається помітний дефіцит рівня дофаміну через дегенерацію дофамінергічних нейронів у чорній субстанції. Амантадин посилює дофамінергічну передачу, сприяючи вивільненню дофаміну з пресинаптичних нейронів і пригнічуючи його зворотне захоплення у пресинаптичний термінал. Внаслідок такої подвійної дії відбувається підвищення концентрації дофаміну в синаптичній щілині, поліпшення нейротрансмісії та редукція рухових симптомів у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Амантадин чинить прямий вплив на дофамінові рецептори, що своєю чергою додатково підсилює дофамінергічну передачу сигналів. Окрім дофамінергічної дії, амантадину також притаманні антагоністичні властивості щодо N-метил-D-аспартатних (NMDA)-рецепторів, типу глутаматних рецепторів у мозку. Надмірна активація NMDA-рецепторів пов'язана з глутаматною нейротоксичністю (ексайтотоксичністю), що може призводити до ушкодження та дегенерації нейронів. Амантадин, неконкурентний антагоніст цих рецепторів, блокує надмірну активацію глутамату, захищаючи нейрони від ушкоджень, спричинених ексайтотоксичністю. Такий вплив є частиною його механізму дії як за лікування паркінсонізму, так і для відновлення когнітивних функцій у пацієнтів після ЧМТ та інших уражень головного мозку (Chang and Ramphul, 2023).

Тривають також дослідження щодо можливих додаткових мішеней дії амантадину, які можуть відігравати важливу роль у його спостережуваних терапевтичних ефектах. Згідно з накопиченими на тепер даними, вплив препарату на δ -1-рецептори, ароматичну декарбоксилазу L-амінокислот та нейротрофічний фактор гліальної клітинної лінії, ймовірно, є важливішим, ніж його взаємодія з глутаматергічними NMDA-рецепторами.

Наприклад, значущим чинником є те, що завдяки захопленню лізосомами внутрішньоклітинні концентрації амантадину в мозку в 20 разів вищі за його рівні в плазмі крові (Dekundy et al., 2024). Інгібування NMDA-рецепторів амантадином *in vitro* було продемонстровано в десятках публікацій, хоча лише в одній із них цей ефект спостерігався в терапевтичному діапазоні концентрацій (до 10 мкМ) (Danysz et al., 2021).

A. Dekundy et al. (2024) здійснили детальний аналіз літературних даних щодо можливих механізмів дії амантадину за уражень мозку. Зокрема, було оцінено вплив препарату на δ -1-рецептори, які розташовані всередині клітини, на мембранах ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій, і залучені до контролю Ca^{2+} -сигналіngu. Амантадин із досить високою афінністю зв'язується із цими рецепторами і, ймовірно, у такий спосіб функціонує як їхній агоніст (Peeters et al., 2004).

Дані багатьох проведених досліджень вказують на участь δ -1-рецепторів у функціонуванні дофамінергічної системи, що може мати позитивні наслідки завдяки впливу амантадину на відновлення після ЧМТ, зокрема для швидшого повернення такого пацієнта до свідомості. Як зазначають дослідники, активація вказаних рецепторів сприяє збільшенню рівня дофаміну *in vivo* в стріатумі та зменшенню його поглинання, а ліганди δ -1 модулюють вивільнення дофаміну, стимульоване NMDA (Gudelsky, 1995; Thompson et al., 2001; Gonzalez-Alvear et al., 1995).

Окрім їхньої ролі в модуляції передачі дофаміну, δ -1-рецептори пов'язані з нейропротекторною активністю, що продемонстровано на різних моделях нейрональних уражень (Rousseaux and Greene, 2015).

Нині опосередкований нейропротекторний ефект агонізму δ -1-рецепторів досліджується, проте відомо, що їхня активація є важливою для забезпечення протизапальної дії амантадину й може сприяти одужанню пацієнтів із ЧМТ через посилення синаптогенезу та пригнічення запалення (Ryskamp et al., 2019; Shi et al., 2021).

Амантадин підвищує активність ароматичної декарбоксилази L-амінокислот — ферменту, відповідального за синтез дофаміну (Deer et al., 1999). Завдяки цьому підвищується дофамінергічна активність, що може мати сприятливий вплив на відновлення після ЧМТ, за яких виникають порушення функції дофамінергічної та норадренергічної систем.

Згідно з даними клінічних досліджень, за уражень дофамінергічної системи приймання амантадину в дозі 100 мг/добу протягом трьох днів збільшувало активність ароматичної декарбоксилази L-амінокислот у стріатумі (Arai et al., 2003; Deer et al., 1999). Це сприяло посиленню дофамінергічної передачі, що може бути особливо корисним для відновлення та/або посилення когнітивних і рухових функцій (Dekundy et al., 2024).

Вплив нейротрофічного фактора гліальної клітинної лінії на дофамінергічні нейрони полягає в тому, що він підтримує морфологію цих клітин і захищає їх від нейротоксичності завдяки збільшенню експресії генів, які сприяють їхньому виживанню, та зниженню вмісту чинників проапоптозу (d'Anglemont et al., 2015).

Дані на підтвердження нейропротекторної та/або відновлювальної дії нейротрофічного фактора гліальної

Рухайся вільно,
живи яскраво,
НЕ зупиняйся!



ПРАМІПЕКС/ПРАМІПЕКС® XR праміпексол

- ◆ Доведена ефективність на ранніх і пізніх стадіях хвороби Паркінсона¹
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному праміпексолу²
- ◆ Праміпекс® XR – вироблений в Європі, зручний в застосуванні, 1 раз на добу³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРАМІПЕКС/ПРАМІПЕКСОЛ АСІНО. Склад: діюча речовина: праміпексол; 1 таблетка містить праміпексолу дигідрохлориду моногідрату 0,25 мг або 1,0 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Допаминергічні засоби. Агоністи допаміну. Код АТХ N04B C05. Фармакологічні властивості. Праміпексол є допаміновим агоністом із високою селективністю та специфічністю до допамінових рецепторів підтипу D2 та має переважну спорідненість з D3-рецепторами, він відзначається повною внутрішньою активністю. Праміпексол полегшує паркінсонічні рухові порушення шляхом стимуляції допамінових рецепторів стріатуму (смугового тіла). Дослідження на тваринах продемонстрували, що праміпексол пригнічує синтез, вивільнення та обіг допаміну. Точний механізм дії праміпексолу при лікуванні синдрому неспокійних ніг невідомий. Хоча патофізіологія синдрому неспокійних ніг загалом невідома, нейрофармакологічні дані вказують на залучення первинної допамінергічної системи. Клінічні характеристики. Показання. Лікування ознак та симптомів ідіопатичної хвороби Паркінсона у дорослих як монотерапія (без леводопи) або у комбінації з леводопой протягом перебігу захворювання до пізніх стадій, коли ефект леводопи знижується або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «включення-виключення»). Симптоматичне лікування ідіопатичного синдрому неспокійних ніг від помірного до важкого ступеня у дорослих у дозах не вище 0,75 мг. Протипоказання. Гіперчутливість до праміпексолу або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. порушення сну, симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, сплутаність свідомості, галюцинації, безсоння; посилення синдрому неспокійних ніг; запаморочення, дискінезія, сонливість; головний біль; порушення зору, включаючи диплопію, нечіткість зору і погіршення гостроти зору, артеріальна гіпотензія, нудота; запор, блювання; підвищена втомлюваність, периферичні набряки; зменшення маси тіла, включаючи зниження апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Заявник. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». Місцезнаходження заявника. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664, Р.П. № UA/13248/01/01, UA/13248/01/02. Наказ МОЗ України 21.08.2024 № 1470, Р.П.№ UA/20568/01/01, UA/20568/01/02.

Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Stowe R.L. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2). 2. Clinical trial results 2020-004751-33, EU-CTR publication date: 03 July 2022. 3. Інструкція для медичного застосування Праміпекс® XR. Наказ МОЗ України від 18.08.2021 № 1752, Р.П. № UA/15481/01/01, № UA/15481/01/02.

клітинної лінії отримано в дослідженнях на різних моделях гострих і хронічних нейродегенеративних захворювань (Abe, 2000; Bahlakeh et al., 2021).

Припускається також, що протизапальні та тканинно-захисні функції реактивних астроцитів, імовірно, опосередковуються саме цим чинником (Linnerbauer and Rothhammer, 2020). Отже, дія амантадину на нейротрофічний фактор гліальної клітинної лінії може бути цінним внеском у його терапевтичний ефект.

Амантадин стимулює виділення дофаміну з нейрональних депо, сприяє зменшенню зворотного захоплення дофаміну, збільшенню щільності та зміні конфігурації постсинаптичних дофамінергічних рецепторів.

Лікування амантадином допомагає відновити свідомість, поліпшити здатність зосереджувати увагу (вігильність) і функціональну незалежність пацієнтів, що підтверджують результати клінічних досліджень (Farrell and Bendo, 2018; Leclerc et al., 2021).

Доступність амантадину у вигляді розчину для інфузії є особливо корисною для пацієнтів без свідомості, зокрема завдяки негайному потраплянню діючої речовини до центральної нервової системи та можливості точного дозування. За даними опитування медпрацівників, які доглядають пацієнтів із порушеннями свідомості в гострій, підгострій або хронічній фазі, амантадин є найчастіше призначуваним нейростимулятором (у 51 % клінічних випадків) (Helbok et al., 2022).

Докази ефективності амантадину

Метою огляду, здійсненого S. Kakehi et al. (2021), був вичерпний аналіз літературних джерел, присвячених аналізу ефективності та безпеки застосування нейростимуляторів, зокрема амантадину.

За даними рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) J.M. Meythaler et al. (2002), підтверджено поліпшення функціональних результатів і зменшення інвалідизації в пацієнтів, які отримували терапію амантадином. Крім того, більш раннє лікування не є ефективнішим за пізніше, тобто для досягнення оптимальної терапевтичної ефективності не обов'язково починати лікування саме на ранній стадії. Нині амантадин успішно застосовують у клінічних дослідженнях щодо поліпшення когнітивних і поведінкових функцій у пацієнтів після ЧМТ, які мають когнітивні порушення (Saniova et al., 2004; Kraus et al., 2005; Giacino et al., 2012).

Зокрема, у масштабному рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із ЧМТ та мінімальною свідомістю або вегетативним станом J.T. Giacino et al. (2012) продемонстрували, що терапія амантадином упродовж чотирьох тижнів поліпшувала активацію мозку та когнітивні функції ефективніше, ніж приймання плацебо.

Початок застосування амантадину в межах цього дослідження відкладали щонайменше на 4–16 тижнів після травми, і в ньому брали участь лише пацієнти, госпіталізовані для реабілітації. Вони починали отримувати амантадин у дозуванні 200 мг/добу, яке можна було збільшити до 400 мг/добу, без підвищення ризику побічних ефектів порівняно з плацебо.

Між групою учасників застосування амантадину та групою використання плацебо не виявлено статистично

значущих відмінностей щодо частоти таких побічних ефектів, як судомні напади, ажитація або ураження печінки; проте серед пацієнтів, які отримували амантадин, частіше фіксували підвищення артеріального тиску та спастичності (21 проти 14 %).

Згідно з оглядом літератури C. Schnakers et al. (2017), аналізуючи фармакотерапевтичні підходи для пацієнтів із порушеннями свідомості внаслідок ЧМТ, застосування амантадину корелювало з кращими функціональними результатами та нижчою смертністю (Saniova et al., 2004; Whyte et al., 2005; Sawyer et al., 2008).

Терапія амантадином сприяє збільшенню доступності дофаміну в смугастому тілі завдяки:

- уповільненню його зворотного захоплення на пресинаптичному рівні (Chew and Zafonte, 2009);
- збільшенню кількості дофамінергічних рецепторів на постсинаптичному рівні (Zafonte et al., 2001);
- звільненню таламічних нейронів від тонічного гальмування в палідумі (Schiff, 2009, 2010).

Відповідно до отриманих даних ретроспективного дослідження типу «випадок-контроль», у пацієнтів із неспанням без реакції внаслідок внутрішньомозкової кровотечі лікування амантадином також сприяло швидшому відновленню свідомості (Gao et al., 2020).

Результати ретроспективного огляду A.M. Leclerc et al. (2021) підтвердили, що госпіталізованих пацієнтів з інсультом, яким призначали амантадин, частіше, ніж осіб, які не отримували терапію цим препаратом, виписували додому або до закладу інтенсивної реабілітації порівняно з переведенням до спеціалізованого медичного закладу. До того ж смертність серед пацієнтів, які приймали амантадин, була значно нижчою (Leclerc et al., 2021).

Сприятлива відповідь на терапію амантадином у госпіталізованих осіб з інсультом, згідно з даними дослідження E.G. Plaitano et al. (2024), спостерігалася за показниками шкали оцінювання порушень свідомості та стану коми (шкала ком Глазго, GCS).

Окрім того, на тлі початку застосування амантадину за гострої фази інсульту пацієнти мали помітний терапевтичний ефект. Вагомим результатом також було те, що показник за GCS виявився значно вищим у тих, хто відповів (медіана 12 балів), ніж у тих, хто не відповів на терапію амантадином (медіана 9 балів).

В усіх респондерів було чітко зафіксовано поліпшення свідомості протягом першого дня терапії амантадином. Пацієнтів, які відповіли на таке лікування, виписували з медичного закладу на 15 днів раніше, ніж тих, хто не відповів на терапію згаданим препаратом.

Метою огляду даних літератури M.E. Barra et al. (2024) був аналіз наукових доказових даних, які підтверджують доцільність використання фармакологічної терапії для стимуляції відновлення порушеної свідомості. Автори дійшли висновку, що терапія амантадином пов'язана з низьким ризиком побічних ефектів і може поліпшувати активацію мозку та прискорювати функціональне відновлення в пацієнтів із порушеннями свідомості.

Переконливі докази щодо ефективності амантадину стосуються пацієнтів із порушеннями свідомості внаслідок травматичних уражень, які отримують терапію на 4–16-му тижні після травми (*рівень доказовості B*).

Терапія амантадином тривалістю чотири тижні сприяє функціональному відновленню та участі пацієнта в реабілітаційних заходах. Для амантадину накопичено найширший корпус літературних даних, що свідчать про ефективність його застосування в клінічній практиці, та найвищий рівень доказів щодо використання в період переходу від гострого до хронічного перебігу захворювання.

Власне, терапевтичний потенціал амантадину також був підтверджений у дітей із ЧМТ. У контрольованих плацебо дослідженнях (віковий діапазон учасників 3–18 років) спостерігалася хороша переносимість амантадину, а профіль його побічних ефектів був подібним до плацебо (Hosenbocus et al., 2013).

На підставі даних дослідження S.R. Beers et al. (2005) було висловлено припущення про потенціал амантадину щодо поліпшення когнітивних функцій у дітей із ЧМТ, хоча отримані результати не були статистично значущими.

Результати рандомізованого перехресного контрольованого плацебо дослідження M.A. McMahon et al. (2009) за участю педіатричних пацієнтів засвідчили, що спостережуване поліпшення параметрів свідомості було більшим у разі застосування амантадину, ніж за приймання плацебо, хоч відмінності й не виявилися значущими.

У низці систематичних оглядів, а також міжнародних настанов / практичних рекомендаціях наголошується на додатковій користі лікування амантадином (Giacino et al., 2018; Thibaut et al., 2019; RCP, 2020; Siy et al., 2024).

Застосування амантадину згідно з міжнародними настановами

У настанові Французького товариства фізичної та реабілітаційної медицини (SOFMER, 2016) рекомендовано застосовувати амантадин у дозуванні 300 мг/добу в комплексному лікуванні пацієнтів із травматичним ураженням головного мозку для зменшення ознак апатії та мотиваційних розладів, поліпшення процесу прийняття рішень.

Як зазначають укладачі цієї настанови, терапія амантадином (до 400 мг/добу) для пацієнтів із тяжкою ЧМТ у стані персистуючої вегетативної коми або мінімальної свідомості через 4–16 тижнів після травматичної події сприяє прискоренню процесу функціонального відновлення (*рівень доказовості А*) (Plantier and Luauté, 2016).

Зокрема, у настанові Міністерства охорони здоров'я Канади щодо фармакологічного лікування пацієнтів із порушеннями, пов'язаними із ЧМТ, рекомендовано застосовувати амантадин як засіб терапії для поліпшення пробудження та підвищення свідомості, прискорення темпів функціонального відновлення в осіб у стані негативної або мінімальної реакції після ЧМТ, а також для підвищення концентрації уваги в осіб із ЧМТ без посттравматичної амнезії, які не відповіли на інше лікування (*рівень доказовості В*).

До того ж призначення амантадину може бути доцільним для посилення активації та свідомості, прискорення функціонального відновлення за негативного або мінімально сприйнятливою стану в пацієнтів після ЧМТ (*рівень доказовості А*).

Застосування амантадину в дозі 100–200 мг/добу рекомендовано розглядати для лікування пацієнтів із ЧМТ за підозри, що порушення активації та уваги є чинником ажитации (*рівень доказовості В*) (ONF, 2017).

В оновленій Канадській клінічній практичній настанові (CCPG, 2024) щодо реабілітації дорослих із ЧМТ середнього і тяжкого ступенів зазначено, що застосування амантадину (100 мг двічі на добу) або метилфенідату (30 мг на добу) рекомендовано розглядати для пацієнтів із ЧМТ за підозри, що порушення збудження та уваги є причинами розвитку ажитації (MacKenzie et al., 2024).

Як зазначають розробники настанови, згідно з даними огляду R.P. Nash et al. (2019), амантадин є одним із найефективніших препаратів для лікування пацієнтів із гострими розладами поведінки та емоційної дизрегуляції.

У комплексному огляді літератури J.T. Giacino et al. (2018) з діагностики, перебігу, прогнозу й лікування розладів свідомості після тяжкої ЧМТ виявлено, що терапія амантадином прискорює відновлення свідомості в пацієнтів зі станом мінімальної свідомості, вегетативним станом або неспанням без реакції. На підставі цих результатів було оновлено практичні рекомендації Американської академії неврології (AAN, 2018).

Відповідно до цих оновлень:

- Пацієнтам із зазначеними станами на ранніх стадіях ЧМТ (4–16 тижнів після травми) рекомендовано призначати амантадин у дозуванні 100–200 мг двічі на добу для прискорення функціонального відновлення та зменшення ступеня інвалідизації на ранніх стадіях відновлення, якщо немає медичних протипоказань або інших ризиків, пов'язаних із конкретним клінічним випадком (*рівень доказовості В*).
- Амантадин у дозі 100–200 мг двічі на добу при застосуванні протягом чотирьох тижнів у пацієнтів віком 16–65 років із травматичним порушенням свідомості протягом 4–16 тижнів після травми, ймовірно, прискорює функціональне відновлення на ранніх стадіях. Швидше відновлення зменшує тягар інвалідності, знижує витрати на охорону здоров'я та мінімізує психосоціальні стресові чинники як у пацієнтів, так і в осіб, які їх доглядають.
- Наразі не виявлено жодних терапевтичних досліджень, у яких брали участь діти. Єдиним терапевтичним втручанням, ефективність якого було продемонстровано в дорослих пацієнтів (віком 16–65 років), є терапія амантадином. Результати ретроспективного контрольованого дослідження ефективності застосування амантадину в пацієнтів із ЧМТ підтвердили, що 9 % дітей, які приймали вказаний препарат, мали побічні ефекти, але методологічні проблеми обмежують терапевтичні висновки щодо цього дослідження (Giacino et al., 2018).

Згідно з настановою, яку розробили фахівці клінічної лікарні медичного факультету Університету Сан-Паулу (Бразилія), пацієнтам із персистуючим вегетативним станом або мінімальною свідомістю також рекомендовано призначати терапію амантадином.

Препарат рекомендовано застосовувати впродовж перших 4–16 тижнів після ЧМТ у дозі 200–400 мг/добу для прискорення швидкості функціонального відновлення (*рівень доказовості А*). Терапія амантадином у дозі 100 мг двічі на добу протягом 28 днів є безпечною та ефективною для зменшення частоти і тяжкості ознак дратівливості (Anghinah et al., 2018).

Відповідно до настанови AAN, Американського коледжу реабілітаційної медицини та Національного інституту з досліджень інвалідизації, самостійного життя та реабілітації США (AAN / ACRM / NIDILRR, 2019), пацієнтам із травматичним синдромом і вегетативним станом / синдромом неспання без реакції або станом мінімальної свідомості через 4–16 тижнів після травми, якщо немає протипоказань чи інших специфічних ризиків, рекомендовано призначати амантадин (100–200 мг/добу) для прискорення функціонального відновлення та зниження ступеня інвалідизації на ранніх стадіях терапії (*рівень доказовості B*).

У Національному клінічному керівництві Британської асоціації неврологів (ABN) зазначено, що за тривалих порушень свідомості внаслідок ЧМТ лікування амантадином є єдиним доведеним ефективним втручанням. Зокрема, у подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні призначення амантадину (100–200 мг на добу) протягом чотирьох тижнів пацієнтам, у яких після травми минуло 4–16 тижнів, сприяло швидшому одужанню. Проте переваги поза цим періодом раннього втручання потребують подальшого вивчення (RCP, 2020).

Як зазначено в рекомендаціях щодо клінічної діагностики та нейровідновлювального лікування пацієнтів із хронічними порушеннями свідомості, які розробили науковці університетів і медичних закладів Китаю, амантадин у дозуванні 200 мг двічі на добу чинить церебральну нейрогенну протизапальну, антиексайтотоксичну дію та активує селективний неврологічний дофамінергічний шлях, що сприяє позитивним поведінковим ефектам в осіб із тривалими порушеннями свідомості (Li et al., 2021).

Натепер не розроблено комплексних рекомендацій щодо лікування дітей і підлітків із розладами свідомості. Зокрема, E. Molteni et al. (2023) переглянули наявні на сьогодні докази для забезпечення підстав щодо розробки відповідних рекомендацій із діагностики, прогнозування та лікування педіатричних пацієнтів із такими розладами. Відповідно до результатів їхнього аналізу, фармакотерапія амантадином сприяла поліпшенню параметрів свідомості приблизно у 55 % випадків.

Міжнародна експертна група дослідників і клініцистів (відома як INCOG) переглянула дані, опубліковані 2014 року, та розробила оновлені рекомендації щодо когнітивної реабілітації в дорослих. Згідно з ними, застосування амантадину може сприяти пробудженню пацієнтів у комі або вегетативному стані, але його вплив на показники уваги в довгостроковій перспективі потребує подальших досліджень (Ponsford et al., 2023).

Фахівці відділення неврології Мюнхенського університету (Німеччина) та німецькі спеціалісти-неврологи підготували перші німецькомовні рекомендації з ведення неврологічної реабілітації дорослих із комою та порушеннями свідомості на підставі систематичного пошуку даних літератури щодо втручань, які поліпшують свідомість у пацієнтів із комою, неспанням без реакції або станом мінімальної свідомості після гострої ЧМТ (Bender et al., 2023).

Згідно з отриманими результатами, найефективнішим фармакотерапевтичним підходом для поліпшення порушеної свідомості є застосування амантадину для внутрішньовенного або перорального використання з поступовим збільшенням дози до максимальної (400 мг, наприклад, по 200 мг

двічі на добу) ентерально (*рівень доказовості B*). Така клінічна рекомендація базується на даних РКД за участю 184 пацієнтів із ЧМТ (Giacino et al., 2012).

Як зазначають дослідники, упродовж призначеного курсу лікування, що тривав чотири тижні, рівень свідомості в пацієнтів у групі застосування амантадину поліпшувався швидше порівняно з учасниками групи приймання плацебо. Крім того, пацієнти добре переносили лікування амантадином, який не спричиняв збільшення частоти судомних нападів.

Висновки

Гострі порушення мозкового кровообігу і травматичні ураження головного мозку часто призводять до смерті та інвалідизації пацієнтів. Раннє відновлення після інсульту та ЧМТ є пріоритетним напрямом, який допомагає поліпшити прогноз для пацієнтів. Рання реабілітація може бути утруднена станом порушеної свідомості. Стратегія призначення нейростимуляторів, зокрема амантадину, якому притаманна висока ефективність і безпека, дає змогу успішно подолати цей стан і розширити можливості раннього відновлення.

Амантадин стимулює виділення дофаміну з нейрональних депо, зменшує зворотне захоплення дофаміну, збільшує щільність, змінюючи конфігурацію постсинаптичних дофамінергічних рецепторів для відновлення свідомості та функціональної активності пацієнтів з інсультом і ЧМТ.

Крім того, амантадин блокує NMDA-рецепторів, перериваючи наростання викиду глутамату і зменшуючи глутаматну ексайтотоксичність, що сприяє захисту мозку від вторинного ішемічного ушкодження.

Дані низки рандомізованих клінічних досліджень засвідчили, що приймання амантадину в пацієнтів із тяжкою ЧМТ та ішемічним інсультом зумовлює відновлення свідомості, поліпшує когнітивні й моторні функції, а також більш ранню виписку зі стаціонару і початок етапу реабілітації. Застосування амантадину з метою відновлення свідомості після інсульту та ЧМТ рекомендовано в багатьох міжнародних настановах, що має стати підставою для створення відповідних вітчизняних рекомендацій щодо застосування вказаного препарату для пацієнтів із подібними станами.

Нині на вітчизняному фармацевтичному ринку доступний препарат амантадину сульфату у формі розчину для інфузій — ПК-Мерц (виробництва Мерц Фарма, Німеччина). Серед показань до його застосування — підвищення здатності зосереджувати увагу (вігильності) у посткоматозних станах різної етіології; інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу за різких загострень симптомів паркінсонізму.

Препарат амантадину (ПК-Мерц) рекомендовано застосовувати як нейропротектор на етапі реабілітації пацієнтів після інсульту та ЧМТ, зокрема для зменшення порушень свідомості, що підтримується багатьма міжнародними настановами.

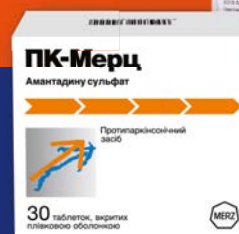
Підготувала Наталія Купко

Прокинься з ПК-МЕРЦ!



ПК-МЕРЦ® амантадину сульфат

- ◆ Рекомендований при черепно-мозкових травмах, розладах свідомості та акінетичних станах¹⁻⁴
- ◆ Єдиний в Україні амантадин в формі розчину для інфузій⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату **ПК-Мерц, таблетки**. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 таблетка містить амантадину сульфату 100 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 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 блокування зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може зменшити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою. Показання. Синдром Паркінсона: лікування симптомів хвороби Паркінсона, таких як ригідність, тремор, гіпкінезія й акінезія. Екстрапірамідні побічні ефекти нейролептиків та інших лікарських засобів: рання дискінезія, акатизія й паркінсонізм. Протипаркінсонізм. 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 уродженням QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будином або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судинні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів з гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібід, «мрамурова шкіра», що супроводжується набряками нижньої частини тулуба і гемімоваскулярного судлоба, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Мерц Фарма GmbH & Co. KGaA. Наказ МОЗ України 05.02.2019 №297. Р. П. №UA/9031/01/01.

ПК-Мерц, розчин для інфузій. 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 блокування зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може зменшити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою. Показання. Інтенсивне терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різних загострених симптомах паркінсонізму. Для підвищення здатності засереджувати увагу (агілності) у посткоматозних станах різної етіології в лікарняних умовах. Протипаркінсонізм. 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 уродженням QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будином або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судинні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів з гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібід, «мрамурова шкіра», що супроводжується набряками нижньої частини тулуба і гемімоваскулярного судлоба, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Мерц Фарма GmbH & Co. KGaA. Наказ МОЗ України 05.01.2017 №7. Р. П. №UA/9031/01/01.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарських засобів, дієтичної добавки просимо звертатися до відділу фармаконадзору ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»: за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Wojciech Danyasz, 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(0): 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):7. 5. <http://www.drugs.com.ua>. 06.2025.