

Dożylny wlewy siarczanu amantadyny u chorych z uszkodzeniem mózgu i zaburzeniami świadomości

Grażyna Michalska-Krzanowska

Oddział Intensywnej Terapii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE

Siarczan amantadyny jest trójcykliczną solą aminową, która wpływa na syntezę, akumulację i uwalnianie katecholamin w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Poprzez silny efekt antagonistyczny wobec receptorów kwasu glutaminowego (NMDA, N-metylo-D-asparaginowego) wykazuje potencjalne działanie neuroprotektcyjne w ostro przebiegających uszkodzeniach OUN.

W przedstawionym w niniejszej pracy badaniu sprawdzono w warunkach oddziału intensywnej terapii (OIT) skuteczność i efektywność amantadyny w leczeniu chorych z uszkodzeniem mózgu. Terapii poddano 116 chorych, u których obserwowano zaburzenia świadomości. Wyniki leczenia przedstawiono, oceniając stan chorych za pomocą *Glasgow Coma Scale* (GCS) przed rozpoczęciem oraz w pierwszym dniu leczenia, a także w trakcie terapii i po jej zakończeniu. Końcowa ocena wykazała wzrost punktacji z 5,55 w dniu 0. do 11,46 przy wypisie z OIT. Leczenie było dobrze tolerowane, a odsetek chorych z działaniami niepożądanymi wyniósł 6%. W całkowitej ocenie klinicznej obserwowano poprawę stopnia świadomości, zwiększenie niezależności chorych, skrócenie okresu pobytu na OIT oraz możliwość wcześniejszego wdrożenia czynnej rehabilitacji.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (3): 151–155

Słowa kluczowe: uszkodzenie mózgu, neuroprotekcja, siarczan amantadyny

Wprowadzenie

Niedokrwienie lub uraz mózgu wywołują kaskadę zmian biochemicznych, które mogą prowadzić do nieodwracalnych zmian w mózgu. Procesy te mogą dotyczyć części lub całego mózgu, jak to się dzieje podczas nagłego zatrzymania krążenia [1]. W warunkach niedotlenienia dochodzi do masywnego uwalniania oraz upośledzenia wychwytu zwrotnego wielu neuroprzekaźników, wśród których największe znaczenie mają kwas glutaminowy (NMDA, N-metylo-D-asparaginowego) oraz katecholaminy [2–5]. Katecholaminy, ulegając rozkładowi poprzez oksydacyjną deaminację, są źródłem dużej ilości wolnych rodników tlenowych [6, 7]. Nadmierna aktywacja jonotropowych receptorów NMDA prowadzi do niepożądanego napływu jonów wapnia do komórki oraz zwiększonej syntezy tlenu azotu, który ulega przemianie do bardzo reaktywnego związku — anionu peroksynitrytowego [6, 8]. Jony wapnia aktywują wiele enzymów cytoplazmatycznych, w tym fosfolipazę A₂, uwalniającą z błon komórkowych kwas arachidonowy [6, 7]. Ten ostatni, w warunkach niedotlenienia, metabolizuje do wielu substancji biologicznie aktywnych (prostaglandyny, tromboksany), które obkurczają naczynia i są mediatorami reakcji zapalnej. Kaskada procesów biochemicznych, wywołana nadmiernym uwalnianiem NMDA, nosi nazwę tak zwanej ekscytotoksyczności.

Podczas niedotlenienia dochodzi do uszkodzenia bariery krew–mózg, w wyniku czego obserwu-

Adres do korespondencji: dr n. med. Grażyna Michalska-Krzanowska
 Oddział Intensywnej Terapii SPSK nr 1
 ul. Siedlecka 2, 72-010 Szczecin Police
 e-mail: grazyna195@op.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 3, 151–155
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
 Copyright © 2009 Via Medica

je się masywne naciekanie ogniska niedokrwienia przez uaktywnione leukocyty, uwalniające wolne rodniki tlenowe oraz cytokiny. W miejscu niedokrwienia mózgu rozpoczyna się reakcja zapalna [4]. Końcowym efektem tych przemian jest śmierć komórki nerwowej [6–8].

Komórki nerwowe, które nie uległy nekrozie, ale których aksony znajdują się w obszarze niedokrwienia, mogą zginąć na drodze apoptozy. Przyczyną tego jest aktywacja mechanizmów genetycznych, indukujących zaprogramowaną śmierć komórki [7, 9]. Przerwanie jednego z wielu ogniw tej kaskady zjawisk może sprzyjać powrotowi czynności komórki.

W poszukiwaniu możliwości działań neuroprotektynnych obiecującym kierunkiem wydaje się stosowanie substancji blokujących receptory, których aktywatorami są aminokwasy pobudzające — glutaminiany (EAA, *excitatory amino acid*) [10–12]. Siarczan amantadyny jest jednym ze związków hamujących skutki działania EAA. Nie poznano dokładnego okresu trwania wyrzutu EAA u ludzi. Czas (okno terapeutyczne), w jakim należałoby zastosować leczenie środkami hamującymi EAA, jest długi i również nie został dokładnie określony.

Efekt działania siarczanu amantadyny opiera się na niekompetytywnym antagonizmie w stosunku do receptora NMDA [13, 14]. Powoduje on zmniejszenie dysproporcji między ograniczonym hamowaniem dopaminergicznym a zwiększoną stymulacją glutaminergiczną. Po podaniu w 90% wydalą się z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania wynosi przeciętnie 9,7–15,5 godziny. Dożylny wlew siarczanu amantadyny działa protekcyjnie na mózg w wyniku efektu dopaminergicznego. Nie można także wykluczyć bezpośredniego wpływu amantadyny na zakończenia postsynaptyczne wyposażone w receptory dopaminowe, zarówno w obszarze substancji szarej, jak i układu siatkowatego. Zablokowanie receptorów NMDA zabezpiecza neurocyty przed wzmożonym napływem jonów wapnia do komórki, chroniąc je przed zniszczeniem.

Amantadyna była wcześniej znana głównie z zastosowania w początkowych i zaawansowanych

stadiach choroby Parkinsona oraz w leczeniu neuralgii [15].

Pierwsze doniesienia wskazujące na efekt terapeutyczny amantadyny w śpiączce spowodowanej uszkodzeniem mózgu ukazały się w latach 70. [16]. Wkrótce potem pojawiały się kolejne publikacje rozszerzające wskazania do podawania amantadyny u chorych nieprzytomnych z różnych przyczyn, takich jak: niedokrwienie, niedotlenienie, hipoglikemia, uraz, stan drgawkowy, podczas których dochodzi do wzrostu pozakomórkowego stężenia glutaminianu w mózgu [13, 14, 17, 18].

Autorka niniejszej pracy przedstawiła wstępne, własne doświadczenia oparte na ocenie efektywności i tolerancji leczenia siarczanem amantadyny w grupie chorych z zaburzeniami świadomości leczonych na OIT.

Metody

Na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) Szpitala Klinicznego nr 1 w Szczecinie, w latach 2004–2008, 116 chorym (grupa A) z zaburzeniami świadomości (przedział wieku $65,85 \pm 12,85$ roku; średni indeks masy ciała [BMI, *body mass index*] $26,48 \pm 3,49$ kg/m²) podawano siarczan amantadyny. Podstawową charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1. Stopień głębokości śpiączki, a także jej przyczyny były różne. Najczęstsze przyczyny wystąpienia zaburzeń świadomości zostały przedstawione w tabeli 2. Plan badania, zastosowane metody, dobór i klasyfikację chorych opracowano na podstawie wcześniej przygotowanych formularzy, w których zawarto zarówno kryteria włączenia, jak i wyłączenia z badania oraz inne dane dotyczące każdego chorego. Istotną rolę odgrywał wynik tomografii komputerowej (TK) głowy i/albo rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*), a także konsultacja neurologiczna, ewentualnie neurochirurgiczna. Wlewy dożylnie siarczanu amantadyny stosowano zgodnie z ustalonymi schematami, z uwzględnieniem wskazań i przeciwwskazań. U wszystkich chorych wlew rozpoczęto wkrótce po przyjęciu na OIT. Minimalny

Tabela 1. Charakterystyka chorych

	Mężczyźni	Kobiety	Cała populacja
Liczba chorych	75	41	116
Wiek	64,35 ± 16,02	68,75 ± 16,32	66,25 ± 16,25
Masa ciała	75,82 ± 11,42	64,82 ± 12,75	71,15 ± 13,25
BMI [kg/m ²]	24,25 ± 3,21	24,12 ± 4,32	24,32 ± 3,71

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 2. Choroby będące przyczynami uszkodzenia mózgu

Przyczyna uszkodzenia	Liczba chorych
Wielooogniskowe zmiany niedokrwienne	48
Udar mózgu	37
Uraz	19
Stan po nagłym zatrzymaniu krążenia	12

okres terapii dożylnym wlewem siarczanu amantadyny wynosił 7 dni; jeżeli było to możliwe, leczenie prowadzono przez 14–21 dni. Po tym czasie pacjenci otrzymywali siarczan amantadyny w tabletkach. U chorych stosowano wiele innych środków, między innymi: leki wpływające na układ sercowo-naczyniowy, leki gastrologiczne, leki wpływające na metabolizm, antybiotyki, leki wpływające na układ nerwowo-mięśniowy, leki specyficzne w schorzeniach układu oddechowego, żywienie do- i pozajelitowe, krew oraz preparaty krwio pochodne. U wszystkich pacjentów konieczne były intubacja dotchawicza i wentylacja mechaniczna. Siarczan amantadyny podawano w dawce 2×200 mg na dobę jako uzupełnienie leczenia. Dawkowania nie zmieniano podczas całego okresu terapii. Przy przyjęciu na OIT stopień świadomości chorych oceniano przy użyciu *Glasgow Coma Scale* (GCS). W sposób ciągły monitorowano: podstawowe parametry EKG, inwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego, częstość rytmu serca (HR, *heart rate*), stężenie dwutlenku węgla w wydechowym powietrzu (etCO_2), ośrodkowe ciśnienie żylne, diurezę godzinową z bilansem płynów, temperaturę centralną, wartość saturacji tlenu w opuszcze żyły szyjnej (SjO_2), średnicę źrenic oraz wyniki badań laboratoryjnych, z uwzględnieniem stężeń glukozy i mleczanów w opuszcze żyły szyjnej. By ocenić efekt działania leku, chorych badano według określonego schematu: przed podaniem preparatu, pierwszego dnia (0), w trakcie terapii

oraz po jej zakończeniu. Oceny dokonywali lekarze z OIT, neurolog i pielęgniarki bezpośrednio opiekujące się chorymi. Zmiany czynności życiowych oceniano w badaniach przedmiotowym i neurologicznym. Wyniki badań porównano retrospektywnie z grupą kontrolną (grupa K) — 105 chorych w wieku $68,35 \pm 25,52$ roku. Pacjentów tych poddano terapii standardowej. Dane chorych zostały opracowane statystycznie z użyciem testu *t-Studenta*. Za wartość istotną statystycznie przyjęto p poniżej 0,05.

Wyniki

Stosując do oceny chorych punktację GCS, wykazano statystycznie znamiennej różnicę między grupami ($p < 0,05$). W grupie pacjentów otrzymujących siarczan amantadyny (A) punktacja GCS przy przyjęciu do szpitala wynosiła średnio $5,55 \pm 1,25$, a przy wypisie — $12,46 \pm 1,21$, natomiast w grupie kontrolnej (K) odpowiednio: przy przyjęciu — $4,82 \pm 2,11$, a przy wypisie — $8,76 \pm 4,21$ (tab. 3).

W momencie zastosowania siarczanu amantadyny wszyscy badani byli w ciężkim lub ekstremalnie ciężkim stanie ogólnym. Dzięki leczeniu chorzy, którzy byli w stanie ciężkim i ekstremalnie ciężkim, znaleźli się w stanie średnio ciężkim, tj. ich stan uległ polepszeniu. Odsetek najciężej chorych zmniejszył się do 37,5% w siódmym i do 31,2% w czternastym dniu leczenia. Początkowo odsetek tych osób wynosił jedynie 7,5%. Siódmego dnia osiągnął już 15,24%, a czternastego dnia wzrósł do 24%. U 7 osób (6%) stwierdzono działania niepożądane — nadmierne pobudzenie psychoruchowe. U wszystkich chorych objawy te były odwracalne i wycofały się wraz z odstawieniem lub zmniejszeniem dawki leku. Na inne oddziały przeniesiono 85 chorych (73,2%). W grupie A 15 pacjentów (12,9%) zmarło z powodu powikłań związanych z rozległością urazu. Większy odsetek zgonów (60%) zaobserwowano w grupie chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia i reanimacji. W grupie K zmarło 55 osób (52,3%). Hospitalizacja na OIT trwała średnio $20,03 \pm 8,05$ doby w grupie A

Tabela 3. Porównawcza ocena punktacji w *Glasgow Coma Scale* (GCS) u pacjentów przyjmujących siarczan amantadyny (grupa A) oraz u chorych, którzy go nie otrzymywali (grupa K)

Grupy chorych	Punktacja w GCS przy przyjęciu na OIT	Punktacja w GCS przy wypisie z OIT
Grupa A	$5,55 \pm 1,25$	$11,46 \pm 3,21$
Grupa K	$4,82 \pm 2,11$	$8,76 \pm 4,21$

OIT — oddział intensywnej terapii

oraz $25,58 \pm 7,25$ doby w grupie K. Ogólny rezultat funkcji klinicznych różnił się między badanymi grupami. Dotyczyło to zwłaszcza szybszej możliwości zmiany trybów wentylacji mechanicznej na wentylację własną w grupie A. Ponadto, obserwowano większe postępy podczas zajęć rehabilitacyjnych i uruchamiania chorych. Stopień poprawy po rehabilitacji u pacjentów w tej grupie okazał się większy niż w grupie kontrolnej.

Omówienie

Wyniki badań klinicznych dotyczące leczenia farmakologicznego, o prawdopodobnym działaniu neuroprotektynym, u chorych po rozległych urazach mózgu nie są jednoznaczne. Obiecujące rezultaty badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych często nie znajdują potwierdzenia w badaniach klinicznych. Ogólną zasadą praktycznej neuroprotekcji po urazie jest dbanie o optymalne warunki ukrwienia i utlenowania oraz odżywienia mózgu, dążenie do obniżenia metabolizmu w mózgu, a także jak najwcześniejsze wykrywanie i eliminacja zagrożeń, zwłaszcza obrzęku i kwasicy (m.in. przez pomiar stężenia mleczanu w opuszce żyły szyjnej) [19].

Uraz mózgu nieodłącznie kojarzy się z zaburzeniami krążenia (ogniskowe i globalne niedotlenienie, martwica, krwotoki) oraz z miejscowym neurotoksycznym działaniem hipoksji. Walka z tymi czynnikami to najważniejszy element „praktycznej neuroprotekcji”. Dlatego zapewnienie prawidłowej wentylacji oraz optymalnego przepływu krwi przez mózg stanowi zadanie absolutnie priorytetowe. Wydaje się, że racjonalnym podejściem jest terapia skojarzona z zastosowaniem substancji działających na różnych piętach kaskady uszkodzenia.

Kluczowym zagadnieniem w farmakoterapii może się okazać nie tylko kwestia, co podać choremu, ale także to, w którym momencie powinno to nastąpić. Wraz z upływem czasu po urazie rola i znacznie poszczególnych czynników się zmieniają. W rezultacie różne „okna terapeutyczne” otwierają się, ale być może tylko na względnie krótki czas, po czym „zamykają się” (być może, by znów się otworzyć po pewnym czasie).

Nadzieje związane z fizjologicznym działaniem neuroprotektynym może budzić siarczan amantadyny. Preparat ten, ze względu na swój antagonizm w stosunku do NMDA, hamuje napływ jonów wapnia do komórki nerwowej, co zwiększa jej szanse przeżycia. W dotychczasowym piśmiennictwie podkreśla się znaczenie wczesnego zasto-

sowania leku po urazie [14]. Najczęściej zalecane optymalne dawkowanie siarczanu amantadyny, podawanego we wlewach dożylnych, wynosi 200–400 mg na dobę [20]. Leczenie to uznano za skuteczne w dużej grupie chorych po urazie mózgu z różnych przyczyn [21, 22]. Podawanie leku jest obciążone stosunkowo niskim odsetkiem działań niepożądanych [21].

Wyniki obserwacji autorki dotyczące leczenia siarczanem amantadyny u 116 chorych są zgodne z danymi z piśmiennictwa. Potwierdziły one pozytywny wpływ takiej terapii u osób z niedokrwienym i pourazowym uszkodzeniem mózgu, z towarzyszącymi zaburzeniami świadomości. Obrazuje to zmiana punktacji w GCS oceniana u chorych na początku leczenia i w momencie jego zakończenia. Wśród badanych byli pacjenci z uszkodzeniem mózgu o różnej etiologii. Największą śmiertelność zaobserwowano u osób po nagłym zatrzymaniu krążenia. Pacjenci w tej grupie byli dodatkowo obciążeni wieloma schorzeniami towarzyszącymi, co automatycznie wiązało się z wyższym ryzykiem powikłań. Odpowiedź na leczenie pojawiała się w ciągu 3–5 dni po podaniu pierwszej dawki, a lepsze wyniki obserwowano po upływie 14 dni. Efekt terapeutyczny polegał głównie na zmniejszeniu zaburzeń świadomości i napędu oraz na możliwym ograniczeniu konieczności przedłużania pobytu i leczenia na OIT, co ma istotne znaczenie ekonomiczne. Chorzy stawali się bardziej samodzielni, pojawiała się możliwość zmiany trybu wentylacji mechanicznej, pozwalająca na odzwyczajanie pacjenta od respiratora. Lepsza współpraca z chorym pozwalała wcześniej rozpocząć rehabilitację. Obserwowane działania niepożądane (nadmierne pobudzenie chorych) wycofały się po zmniejszeniu dawki lub całkowitym odstawieniu leku.

Korzyści wynikające z zastosowania siarczanu amantadyny utrzymywały się przez okres pobytu chorych na OIT po zakończeniu wlewów dożylnych i przy kontynuacji leczenia doustnego. Konieczne są dalsze obserwacje i badania kliniczne w celu określenia najskuteczniejszego „okna terapeutycznego” dla tego leku.

Wnioski

Siarczan amantadyny zmniejsza zaburzenia świadomości i napędu. U leczonych nim chorych skraca się czas ich pobytu na OIT oraz istnieje możliwość podjęcia wcześniejszej rehabilitacji. Podczas terapii stwierdza się niewielki odsetek działań niepożądanych o charakterze psychiatrycznym.

Informacja

Niniejsza praca jest sponsorowana przez firmę Merz.

PIŚMIENNICTWO

- Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000; 356: 923–929.
- Brown J.I.M. Clinical significance of CSF glutamate concentrations following severe traumatic brain injury in humans. *J. Neurotrauma* 1998; 15: 253–263.
- Dávalos A. Duration of glutamate release after acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 708–710.
- Bullock M.R., Lyeth B.G., Muizelaar J.P. Current status of neuroprotection trials for traumatic brain injury: lessons from animal models and clinical studies. *Neurosurgery* 1999; 45: 207–217.
- Shear D.A., Galani R., Hoffman S.W., Stein D.G. Progesterone protects against necrotic damage and behavioral abnormalities caused by traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2002; 178: 58–67.
- Adamek D., Jasiński A., Krzyżak A.T. i wsp. Patomorphology of posttraumatic changes in spinal cord of a rat in relation to MR diffusion imaging. *Mol. Phys. Rep.* 2000; 29: 210–214.
- Dempsey R.J., Baskaka M.K., Dogan A. Attenuation of brain oedema, blood-brain barrier breakdown, and injury volume by ifenprodil, a polyamine-N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, after experimental traumatic brain injury in rats. *Neurosurgery* 2000; 47: 399–404.
- Dietrich W.D., Alonso O., Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury, a light and electron microscopic study in rats. *J. Neurotrauma* 1994; 11: 289–301.
- Dumont R.J., Verma S., Okonkwo D.O. i wsp. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacol.* 2001; 24: 265–279.
- Chandler M.C., Barnhill F.B., Gaultieri C.T. Amantadine for the agitated head-injury patient. *Brain Inj.* 1988; 2: 309–311.
- Aoki F.Y., Star D.S. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin. Pharmacokinet.* 1988; 14: 35–51.
- Vink R., Nimmo A.J., Cernak I. An overview of new and novel pharmacotherapies for use in traumatic brain injury. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28: 919–921.
- Maccho G.J., Ito V., Saghal V. Amantadine-induced coma. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1993; 74: 1119–1120.
- Gaultieri T., Chandler M., Coons T.B., Brown L.T. Amantadine: a new clinical profile for brain injury. *Clin. Neuropharmacol.* 1989; 12: 258–270.
- Schwab R.S., Poskanzer D.C., Englander A.C., Young R.R. Amantadine in Parkinsons disease. Review of more than two years experience. *JAMA* 1972; 222: 792–795.
- Kugler J. Die Beeinflussung von Vigilanz und Bewußtsein durch Amino-adamantansulfat. *Akt. Neurol.* 1975; 2: 43–51.
- Horiguchi J., Inami Y., Shota T. Effects of long term amantadine treatment on clinical symptoms and EEG of patient in the vegetative state. *Clin. Neuropharmacol.* 1990; 13: 84–88.
- Saniowa B., Drobny M., Knesiova L., Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulfate. *J. Neural Transm.* 2004; 111: 511–514.
- Tyrak J., Gościnski I., Traczewski W. i wsp. Bilateral continuous measurement SjO2 in monitoring metabolism and oxygenation of the brain after severe craniocerebral injuries. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2000; 9: 71–75.
- Edby K., Larsson J., Eek M. Amantadine treatment of a patient with anoxic brain injury. *Childs Nerv. Syst.* 1995; 11: 607–609.
- Shiller A.D., Burke D.T., Kim H.J. i wsp. Treatment with amantadine potentiated motor learning in patient with traumatic brain injury of 15 years duration. *Brain Inj.* 1999; 13: 715–721.
- Zafonte R.D., Watanabe T., Mann N.R. Amantadine a potential treatment for the minimally conscious state. *Brain Inj.* 1998; 12: 617–621.