

Прокинься з ПК-МЕРЦЬ!



ПК-МЕРЦ®
амантадину сульфат

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

[illegible]

Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

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 Dawid, Andrzej Dekundy, Artur Scheschinski & Peter Riederer / *J Neural Transm* 2021 Feb;128(2):127-129. 2. Buterworth RF *Am J Neuroradiol* for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and functional complications. *Pharmacol Ther* 2019;195:105-125. 3. Gosing JT *et al. Practical data update on amantadine treatment of Parkinson's disease: a systematic review*. Report of the European Development, Dissemination, and Implementation. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):450-460. 4. Buterworth RF. *Amantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias*. *J Parkinsons Dis Alzheimer*

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

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є найпоширенішою причиною смерті та інвалідності осіб віком 15-30 років (Faul et al., 2010). Модифікація прозапальних процесів і зміни нейромедiatorів лежать в основі когнітивних і нейроповедінкових наслідків ЧМТ (Butterworth, 2020). Амантадин є одним із найпопулярніших препаратів для пацієнтів із розладами свідомості, які проходять стаціонарну нейрореабілітацію (Whyte et al., 2005; Giacino et al., 2012). Пропонуємо до вашої уваги аналіз сучасних досліджень ефективності амантадину в терапії ЧМТ для оптимізації стратегії лікування пацієнтів цієї популяції.

ЧМТ зумовлює реактивні біохімічні зміни, які можуть бути аутодеструктивними. Ідентифікація цих ендегенних механізмів обґрунтовує механізми вторинного ушкодження головного мозку та допомагає створити нові стратегії, ґрунтовані на нейрохімічних механізмах (Drobny, 1997; Siesjö, 2000; Steube et al., 2000). Відомо, що цитозахист може зменшити розмір інфаркту тканин головного мозку і зменшити функціональний дефіцит (Brown, 1998; Bullock, 1996; Dávalos, 1997). При лікуванні пацієнтів із тяжкою ЧМТ проблеми зі збудженням та увагою (розлади пильності) та розлади мотивації (потягу) можуть перешкоджати терапевтичним зусиллям у сферах фізіо- та трудотерапії, логопедії, нейропедагогіки, нейропсихології та нейрореабілітації (Jörg, 1995). До групи препаратів для впливу на збудження належать антидепресанти з функцією мотивації, протипаркінсонічні препарати, амфетаміни, дофамінергічні засоби, ноотропи, антагоністи глутаматергічних рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) (Steube et al., 2000). У цьому аспекті амантадин – неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів із протипаркінсонічною дією – сприяє дофамінергічній активності завдяки полегшенню синаптичного вивільнення дофаміну (DA), блокування пресинаптичного повторного захоплення DA та збільшення синтезу DA через стимуляцію L-допа-декарбоксилази. Лікування амантадином (100–300 мг/добу) є ефективними для поліпшення рівня свідомості та когнітивних функцій у гострій і хронічній фазах упродовж 6 міс. після ЧМТ, продемонстровано також користь терапії основних нервово-поведінкових ускладнень ЧМТ, а саме збудження, дратівливості та апетії (Butterworth, 2020).

За даними масштабних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і систематичних оглядів, специфічне лікування на ранніх стадіях ЧМТ амантадином спрямоване на захист нейронів, слід розпочинати якомога раніше (Saniova et al., 2004).

Лікування пацієнтів із тяжкими травмами мозку

У дослідженні В. Saniova et al. (2004) брали участь пацієнти після закритої ЧМТ (ЗЧМТ). До I групи увійшов 41 пацієнт (із них 35 чоловіків), середній вік $42,12 \pm 16,8$ років. Пацієнтів лікували відповідно до стандартного протоколу: штучна вентиляція легень із нормокапнією, підвищене положення голови, седация, контроль температури та судом, еуволемія із церебральним перфузійним тиском >70 мм рт. ст., внутрішньочерепним тиском <20 мм рт. ст., сатурацією кисню у яремній вені 60-80%, парентеральне та ентеральне годування, антибіотики. На 3-й день через стійке зниження рівня свідомості додавали амантадину у дозі 200 мг внутрішньовенно двічі на добу. До II групи увійшли 33 хворі (із них 30 чоловіків) із ЗЧМТ, середній вік $43,91 \pm 18,45$ року. Пацієнти отримували лише стандартну терапію (без амантадину). Після лікування у I групі рівень свідомості поліпшився у 39 із 41 пацієнта; середній час госпіталізації у I та II групах становив $8,36$ і $9,36$ доби відповідно; кількість померлих – 2 (6,06%) і 17 (51,51%) осіб відповідно ($p < 0,001$) (рис. 1).

Середні оцінки за шкалою коми Глазго (ШКГ) в I групі (стандартна терапія+амантадин) на початку $4,74 \pm 2,26$ та після терапії $9,76 \pm 3,95$; у II групі (стандартна терапія) на початку $4,70 \pm 2,14$ та після терапії $5,73 \pm 3,57$ відповідно ($p < 0,0001$) (рис.2)

B. Saniova et al. (2004) вважають, що терапія амантадином сприяла зменшенню глутаматергічних процесів і NMDA-опосередкованого збудження постсинаптичної мембрани кальцієвих каналів у цільових нейронах. Зокрема, 1998 р. у межах обсерваційного пілотного дослідження осіб після ЧМТ із розвитком вегетативного стану або стану мінімальної свідомості (VS/MCS) встановлено позитивний вплив амантадину на показники шкали оцінювання інвалідності (DRS) та функціональний результат через 16 тиж. (Rappaport et al., 1982; Giacino et al., 2012). На підставі цих висновків було розпочато багаточентрове проспективне подвійне сліпе РКД за участю 184 пацієнтів віком 16-65 років, які перенесли 4-16 тиж. тому непроникну ЧМТ із розвитком VS/MCS (оцінка за DRS >11) і нездатністю послідовно виконувати команди та брати участь у функціональному спілкуванні за показниками переглянутої шкали одужання від коми (CRS-R) (Giacino et al., 2004). Пацієнти отримували стаціонарну реабілітацію та плацебо або лікування амантадином: по 200 мг на добу 14 днів, надалі по 300 мг на добу 7 днів та по 400 мг на добу ще 7 днів, якщо оцінка за DRS не поліпшилася принаймні на 2 бали проти вихідного рівня. Після оцінювання на 4-му тижні дозу зменшували впродовж 2-3 днів. В обох групах показник за DRS значуще зменшився протягом 4 тиж. лікування, але для групи амантадину було характерне швидше відновлення (рис. 3).

У групі амантадину більше пацієнтів, ніж у групі плацебо, мали сприятливі результати за DRS, менша кількість пацієнтів залишилась у VS і в більшій відновилися ключові поведінкові показники за CRS-R. Серед побічних ознак у групах амантадину та плацебо: судоми (2 проти 4%), зміни на електроенцефалограмі (ЕЕГ) (2 проти 0%), блування (11 проти 8%), закреп (2 проти 3%), діарея (6 проти 5%), неспокій (8 проти 9%), агітація (14

проти 11%), безсоння (14%), мимовільні м'язові скорочення (2 проти 0%), гіпертонус або спастичність (21 проти 14%), висип (по 6%), без істотної різниці в частоті між групами ($p>0,20$).

За даними дослідження J.T. Giacino et al. (2012) за участю пацієнтів із посттравматичними розладами свідомості, застосування амантадину між 4 і 16-м тижнями після травми значно підвищує швидкість функціонального відновлення протягом 4-тижневого періоду лікування, порівняно з плацебо. Користь амантадину виявилася незмінною незалежно від інтервалу часу після травми або від того, чи перебували пацієнти у VS/MCS на момент реєстрації. Вплив амантадину не підвищував ризик несприятливих явищ, зокрема судом. Для гострої фази відновлення після важкої ЧМТ характерний короткий період збудливості нейронів і подальший тривалиший період гіпозбудливості з виснаженням нейромедіаторів. Сприятливі нейроповедінкові ефекти амантадину можуть відображати посилення нейротрансмісії в дофамінзалежних нігріостріарних, мезолімбичних і фронтостріарних ланцюгах, залучених до функцій збудження, потягу та уваги. Амантадин сприяє значному підвищенню метаболізму в префронтальній корі головного мозку і збільшує доступність дофамінового рецептора D₂ типу в смугастому тілі (Kraus et al. 2005; Schnakers et al. 2008).

Реабілітація після тяжкої ЧМТ

S. Hughes et al. (2005) у ретроспективному когортному дослідженні вивчали зв'язок застосування амантадину і відновлення свідомості після тривалої посттравматичної коми. Учасниками дослідження були дорослі, що після тяжкої ЧМТ залишалися в комі (в іншому стан здоров'я був стабільним). Вони починали отримувати амантадин (200–400 мг/добу в два прийоми) або плацебо через ~6 тиж. після травми. Вихід із коми зазвичай відбувався протягом 1-го тижня після початку застосування препарату. У групі амантадину 46,4% (13/28) пацієнтів вийшли з коми порівняно з 37,9% (36/95) контрольної групи ($p=0,42$). Хоча вплив амантадину на відновлення свідомості не був статистично вірогідним, автори зазначили, що лікування є безпечним і фінансово доступним. A. FitzGerald et al. (2021) аналізували випадки поліпшення функції через 6 тиж. після ЧМТ завдяки використанню амантадину. На 3 і 5-му тижня після відміни амантадину фіксували погіршення у 27 із 34 оцінюваних видів діяльності, а на 3 і 5-му тижнях після повторного введення амантадину майже всі показники повернулися до вихідного рівня або поліпшилися.

Застосування амантадину в пацієнтів із синдромом несвідомого неспання після тяжкої церебральної геморагії

Аманатин рекомендовано для використання у пацієнтів із посттравматичним ушкодженням головного мозку з розвитком синдрому несвідомого неспання (або вегетативного стану). Y. Gao et al. (2020) спостерігали поліпшення свідомості протягом 3-6 днів після початку терапії аманатином у 7 пацієнтів із таким синдромом, спричиненим тяжкою церебральною геморагією.

Вплив амантадину на порушення свідомості після тяжкої ЧМТ

У проспективному дослідженні брали участь 38 пацієнтів із тяжкою ЧМТ, у яких зберігались серйозні порушення збудження та мотивації після 4 тиж. нейрореабілітації. Пацієнти мали середній вік 38 років (16-74 років) та середню оцінку за ШКГ 11 балів на початку лікування (Steube et al., 2000). Пацієнти отримували інфузію амантадину (по 200 мг – 4 дні, надалі по 400 мг – 4 дні, а потім по 600 мг). Упродовж 6 тиж. лікування пацієнти отримували по 600 мг амантадину перорально тричі на добу. Як наслідок, статистично значуще ($p < 0,001$) поліпшилися показники оцінювання за шкалою відновлення після коми (CRS). Позитивну терапевтичну ефективність також продемонстровано щодо інвалідазації. Загальні показники функціональної незалежності (FIM) підвищилися із 21,5 до 30,7 після проведення інфузій та до 41,6 після 6 тиж. лікування амантадином ($p < 0,001$). Зростання балів спостерігали за підпунктами «переміщення», «комунікація» та «соціокогнітивні здібності» ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз зв'язку між загальним показником FIM і його підпунктами підтвердив статистично значущі зв'язки ($p < 0,05$) за підпунктами самообслуговування, утримання сечі та калу, переміщення та соціокогнітивних здібностей.

Вплив амантадину на когнітивні та нейроповедінкові ускладнення при ЧМТ

У дослідженні T. Gafaar et al. (2016) за участю 90 пацієнтів із помірною та тяжкою ЧМТ у групі А отримували реанімацію за стандартним протоколом, у групі В – додатково інфузію амантадину (по 200 мг 14 днів). Пацієнти групи В мали вищий рівень свідомості за ШКГ через 1, 2 і 4 тиж. після травми порівняно з групою А ($p < 0,005$), а також кращий показник наприкінці 4-го тижня за шкалою результатів Глазго (GOS). Аналіз

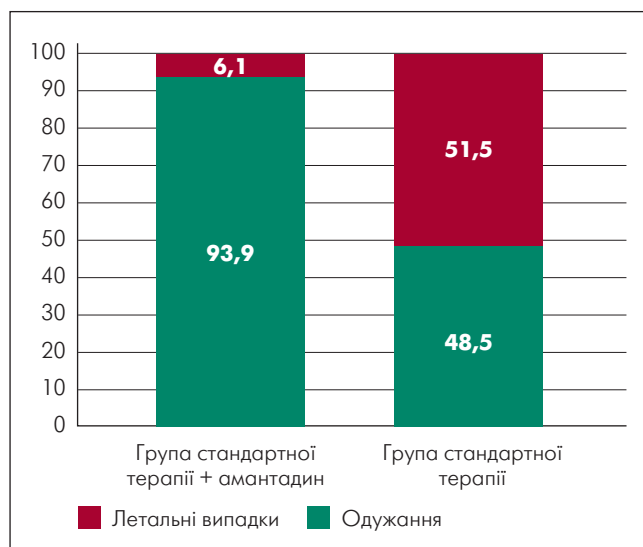


Рисунок 1. Вживаність у групах стандартної терапії із/без приймання амантадину

Адаптовано за B. Saniova et al., 2004.

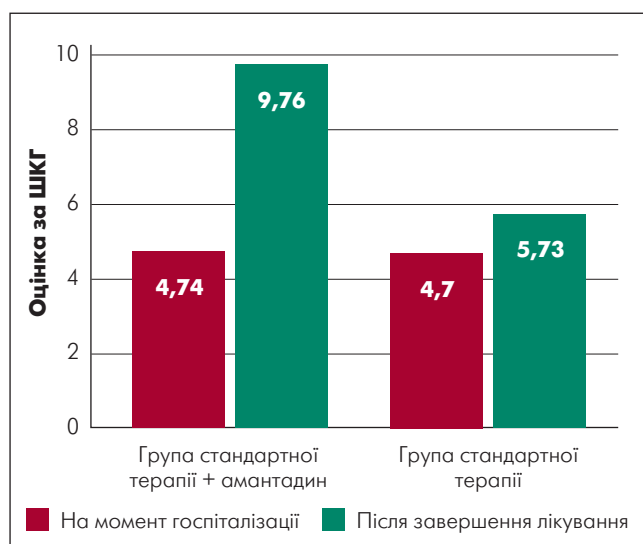


Рисунок 2. Порівняння рівня свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ) у групах стандартної терапії із/без приймання амантадину

Адаптовано за B. Saniova et al., 2004.

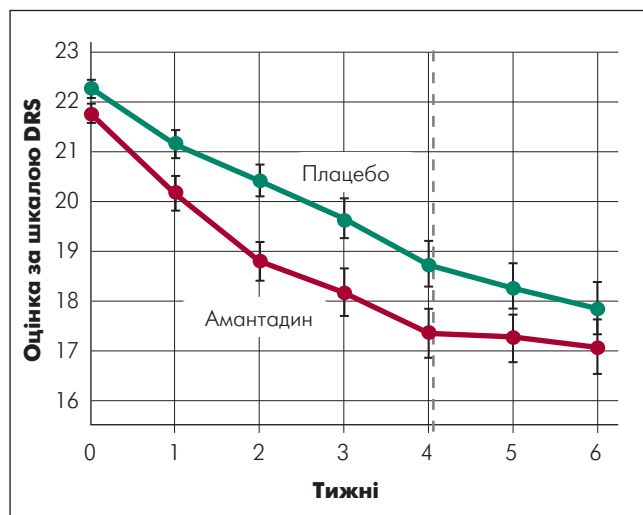


Рисунок 3. Швидкість функціонального відновлення (бал за DRS) у групах амантадину та плацебо

Адаптовано за J.T. Giacino et al., 2012.

систематичного огляду 89 статей у базі даних Medline (1990-2012) відповідно до рекомендацій PRISMA охоплював 1306 випадків ЧМТ, із яких у 295 використовували амантадин (50-400 мг/добу), що сприяло поліпшенню рівня орієнтації, уваги, пильності, швидкості обробки та моторного навчання (Plantier et al., 2016). Аналіз сучасних РКД і систематичних оглядів F. Butterworth (2020) свідчить на користь застосування амантадину (100-300 мг на добу) як за невідкладного, так і за тривалого лікування ЧМТ. Припускається, що амантадин особливо корисний за дифузної, лобової або правобічної ЧМТ. Поліпшення процесу збудження та рівня свідомості супроводжувалися покращенням рівня пильності, орієнтації, уваги та когнітивних здібностей у період від 3 днів до 6 міс. після ЧМТ, а також прискорювало функціональне відновлення після тривалого вегетативного стану або стану мінімальної свідомості.

Зменшення дратівливості та агресії

Для подальшої перевірки гіпотези позитивного впливу амантадину через >6 міс. після ЧМТ досліджували 168 пацієнтів, які отримували амантадин (100 мг двічі на добу) або плацебо протягом 28 і 60 днів. У групі застосування амантадину фіксували значні поліпшення порівняно з плацебо за доменом NPI-I, NPI-Distress, шкалою глобального клінічного враження (CGI) ($p<0,04$) та оцінкою агресії, однак без впливу на гнів (Hammond et al., 2017).

За даними ефективності фармакологічних втручань при ЧМТ, амантанід (100-300 мг на добу) був дієвим як у гострій, так і в хронічній фазі лікування після ЧМТ щодо зменшення нервово-поведінкових наслідків (збудження, тривога) (Talsky et al., 2011).

Пошук у PubMed/EMBASE/CINAHL, здійснений B.J. Ter Mors et al. (2019), налічував 11 із 500 досліджень. Із п'яти РКД у двох виявили значний вплив на дратівливість/агресію, в одному проспективному когортному дослідженні – на виконавчу функцію.

Безпека терапії амантадином

Амантандин виявився ефективним препаратом із порівняно низьким рівнем побічних ефектів у лікуванні порушень збудження та мотивації (Jörg et al., 1995; Schiffler, 1995; Steube, 1995). Серед описаних можливих побічних ефектів: занепокоєння або дратівливості, підвищення нервозності, депресія та млявість, периферичні набряки, судоми, гіперактивність, атаксія, дискінезія або нудота (Gualtieri et al., 1989; Kugler, 1975).

Питання, чи змінюється судомий поріг за підвищення процесів збудження та чи може бути амантадин причиною судом, залишається дискусійним. У дітей із рефрактерною епілепсією у формі атипичних абсансів або міоклонічних нападів спостерігали зниження частоти нападів при одночасному застосуванні амантадину (Shields et al., 1985; Shahar et al., 1992).

На початку використання амантадину рекомендовано приділяти більше уваги ризику судом. Зв'язок між клінічними терапевтичними результатами та змінами ЕЕГ спостерігається не завжди. Пацієнти з нормальною ЕЕГ-активністю на початку лікування отримували особливу користь за терапії амантадином (дуже хороші або хороші результати у 84% осіб). Характер ЧМТ, наявність травматичного субарахноїдального крововиливу, нейрохірургічні втручання, постконтузійні зміни, розвиток гідроцефалії або її загострення, очевидно, не мали впливу на ефект терапії. У пацієнтів із тяжкою травмою головного мозку терапія амантадином у високих дозах сприятливо позначалась на порушеннях збудження та мотивації, а рівень ускладнень був низьким (Steube et al., 2000).

Оновлення клінічних настанов

Результати високоякісних РКД і систематичних оглядів стали основою для оновлення клінічних настанов з розладів свідомості:

1. Настанови Американської академії неврології США (AAN, 2018) (Giacino et al., 2018):

А. Пацієнтам із травматичним вегетативним станом або станом мінімальної свідомості через 4-16 тиж. після травми слід призначати амантадин по 200-400 мг на добу для прискорення функціонального відновлення та зменшення ступеня інвалідності на ранніх стадіях (*клас рекомендацій В*).

В. Амантадин (200–400 мг на добу) при введенні протягом 4 тиж. пацієнтам віком 16–65 років із травматичним порушенням свідомості між 4–16 тиж. після травми, ймовірно, прискорює функціональне відновлення на ранніх стадіях. Шведське відновлення зменшує тягар інвалідності, витрати на охорону здоров'я та мінімізує психосоціальний стрес як у пацієнтів, так і в доглядаючих.

С. Нині бракує ідентифікованих терапевтичних досліджень за участю дітей.

2. Французьке товариство фізичної та реабілітаційної медицини (SOFMER, 2016) (Plantier et al., 2016):

А. Немає достатніх доказів ефективності амантадину в лікуванні ажитації, агресії та тривоги після ЧМТ. Повідомлялося про зменшення апатії або мотиваційних розладів, поліпшення процесу прийняття рішень на тлі терапії амантадином (300 мг/добу). Амантадин не ліцензований для лікування апатії. Призначення препарату слід оцінювати для кожного окремого випадку відповідно до критеріїв, пов'язаних із лікуванням (*експертний консенсус*).

3. Міністерство охорони здоров'я Канади (Ontario Neurotrauma Foundation, 2017):

А. Слід розглядати можливість застосування амантадину для поліпшення процесу збудження та уваги в осіб із ЧМТ, які вийшли з посттравматичної амнезії та не реагували на інші ліки (клас рекомендацій В).

В. Амантадін підвищує рівень свідомості, а також прискорює темп функціонального відновлення в осіб у тяжкому стані або за мінімальної реакції після ЧМТ (клас рекомендацій А).

С. Застосування амантадину 100 мг можна розглядати для осіб із ЧМТ, коли порушення збудження та уваги є чинником ажитації (клас рекомендацій В).

4. Настанови, створені фахівцями медичного факультету Університету Сан-Паулу, Бразилія (2018) (Anghinah et al., 2018):

А. Амантадин є безпечним та ефективним для зниження частоти та тяжкості дратівливості ($p < 0.0085$) та агресії ($p < 0.046$) після ЧМТ.

В. У пацієнтів зі стійким вегетативним станом або станом мінімальної свідомості через 4-16 тиж. після ЧМТ аматантин прискорює швидкість функціонального відновлення протягом перших 4 тиж. лікування порівняно з плацебо ($p < 0,07$).

С. Амантадин рекомендовано для поліпшення функціональності між 4 і 16-м тижнями після ЧМТ (клас рекомендацій А).

Висновки

Амантандин завдяки своїм властивостям (є неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів із протипаркінсонічною дією, сприяє дофамінергічній активності, блокує пресинаптичне повторне захоплення DA, збільшує синтез DA через стимуляцію L-допа-декарбоксилази) є ефективним для поліпшення рівня свідомості та когнітивних функцій у гострій і хронічній фазах упродовж 6 міс. після ЧМТ. Продемонстровано користь препарату для зменшення ознак основних нервово-поведінкових ускладнень за ЧМТ, а саме збудження, дратівливості та агресії. Результати низки масштабних РКД та їх аналіз у систематичних оглядах також підтвердили, що лікування амантандином на ранніх стадіях ЧМТ сприяє захисту нейронів, і його слід розпочинати якомога раніше.

Підготувала **Маргарита Марчук**

UA-PKMZ-PUB-112022-016