

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 26.02.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 10.03.2018

© Akademia Medycyny

Zaburzenia świadomości i przytomności w stanach mechanicznego i ischemicznego uszkodzenia mózgu – możliwości terapii za pomocą amantadyny

Consciousness and awareness disturbances in brain injury and ischemia – therapeutic studies with amantadine

Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Częstą przyczyną śmierci i trwałego inwalidztwa osób młodych jest uraz czaszkowo-mózgowy. Ze względu na trwałość uszkodzenia struktur i dróg ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz ograniczone możliwości regeneracyjne terapia należy do szczególnie trudnych. Amantadyna, którą pierwotnie stosowano jako lek przeciw-wirusowy znalazła zastosowanie również w chorobie Parkinsona. Ze względu na swoje właściwości blokowania receptorów dla NMDA i hypersenzytyzacji receptorów dopaminergicznych może być zastosowana u pacjentów z pourazowym uszkodzeniem mózgu. Lek, podany dożylnie, wywiera wpływ na przekaźnictwo dopaminergiczne, a także stymuluje powstawanie nowych połączeń neuralnych w strukturach układu siatkowatego mózgowia. W artykule dokonano przeglądu badań farmakoklinicznych z zastosowaniem amantadyny u pacjentów z zaburzeniami przytomności/świadomości i napędu, a także pozostających w stanie minimalnej świadomości. W większości omawianych badań lek wykazywał istotną skuteczność, wpływając na stan przytomności/świadomości, orientacji allo- i autopsychicznej, komunikatywności werbalnej i pozawerbalnej oraz niezależności funkcjonalnej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 431-435.*

Słowa kluczowe: uraz mózgu, zaburzenia przytomności/świadomości, amantadyna

Abstract

Traumatic brain injury is the most common cause of death and chronic disability in the young. Because of irreversible central neurological system (CNS) damage and poor regeneration of neural structures the therapeutic chances and perspectives in this condition are modest. Amantadine, first used as antiviral drug was also implemented in the treatment of Parkinson's disease. The preparation, because of its abilities as NMDA receptor antagonist and dopaminergic activity as well, could be potentially introduced in the treatment of the patients with head/brain trauma with consciousness and awareness disability. The article reviews the results of clinical studies with amantadine in treatment of posttraumatic patients. On the most instances the drug influenced favourably on patients' consciousness, allo- and autopsychological orientation, functional independence, verbal and non-verbal communication, and drive. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 431-435.*

Keywords: brain injury, consciousness disturbances, amantadine

Wstęp

Urazowe uszkodzenie mózgu jest najczęstszą przyczyną śmierci i trwałego inwalidztwa ludzi w wieku 15-30 lat [1]. Około 10-15% pacjentów po urazie mózgowia wypisywanych jest ze szpitala w stanie wegetatywnym, umożliwiającym wybudzenie pacjenta. Stan ten nie zapewnia jednak możliwości stałego czuwania i istotnego kontaktu [2,3]. Najlepiej rokującą kondycją – po poważnym uszkodzeniu mózgowia – jest stan minimalnej świadomości/przytomności (*a minimal conscious state*), w którym występuje co najmniej jeden z objawów zachowanej przytomności [4]. Występuje on 8-krotnie częściej niż stan wegetatywny [5,6]. Stan zachowanej przytomności rokuje lepiej niż stan wegetatywny. Około połowa pacjentów – głównie młodszych, odzyskuje świadomość/przytomność w przeciągu roku [7].

Badania farmakokliniczne przeprowadzane u pacjentów pozostających w stanie wegetatywnym lub minimalnej świadomości koncentrują się na pobudzaniu neurotransmisji dopaminergicznej i noradrenergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Dokonuje się to poprzez oddziaływanie na układ siatkowaty mózgowia – głównie przez układ siatkowaty wstępujący (*reticular activating system*, RAS), wywierający najistotniejszy wpływ na stan świadomości/przytomności [8].

Amantadyna była zsyntetyzowana i zastosowana pierwotnie w końcu lat 60. XX w. jako lek przeciw-wirusowy [9]. Od tego czasu stosowana jest także w leczeniu choroby Parkinsona. Wykorzystywany jest wpływ amantadyny na zwiększanie uwalniania dopaminy i hamowanie jej zwrotnego wychwytu [10]. Przed niewielu laty preparat wycofano z terapii przeciwwirusowej nie znajdując wystarczających danych świadczących o jego biologicznej i terapeutycznej skuteczności w stosunku do zakażeń wirusowych [11].

Wpływ immunomodulujący amantadyny miałby polegać na większej niż w przypadku cytokin odpowiedzi gospodarza na zakażenie. U osób z chorobą Parkinsona wykazano zmniejszoną produkcję interleukiny 2 (IL-2) oraz interferonu-g (INF-g). Interleukina-2 jest markerem aktywacji limfocytów T. Produkowana jest głównie przez subpopulację TH1 limfocytów CD4+. Jest cytokiną odpowiedzialną za inicjację i postęp odpowiedzi immunologicznej. Interferon-g jest przede wszystkim produkowany przez limfocyty TH1 i silnie skorelowany z produkcją IL-2.

Obniżenie produkcji IL-2 obserwowano w chorobach autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu 1 i reumatoidalne zapalenie stawów. Spadek produkcji IL-2 uważa się za następstwo ujemnego sprzężenia zwrotnego związanego z początkowym nadmiernym jej wytwarzaniem. Amantadyna normalizuje wytwarzanie IL-2 i w mniejszym stopniu INF-g u osób z chorobą Parkinsona, co wskazywać może na jej korygujący wpływ na początkową nadmierną stymulację układu immunologicznego [12].

Amantadyna stymuluje receptory dopaminergiczne D2 oraz wywołuje ich hipersensytyzację jako niekompetycyjny antagonist receptorów NMDA i potencjalny kompetycyjny antagonist receptorów NMDA [13]. Ponadto wywiera istotny wpływ na akumulację i uwalnianie katecholamin w OUN. Wpływa również na uwalnianie dopaminy (DA) z neuronów i opóźnienie jej wychwytu neuronalnego. W układzie dopaminergicznym amantadyna wzmacnia oddziaływanie postsynaptyczne ligandu. Ponadto powoduje wzrost transmisji dopaminergicznej poprzez uwalnianie z mikropęcherzyków synaptycznych (obok DA) substancji troficznych. Wymienione zjawisko w istotny sposób wpływa na stymulację neuronalną oraz, co szczególnie potencjalnie istotne w mózgu pourazowym – na wytwarzanie nowych szlaków i połączeń neuralnych. Dzieje się tak w środowisku czynników troficznych, w układzie nigrostrialnym, mezolimbicznym i drogach czolowo-prążkowiowych, a więc w strukturach odpowiedzialnych za pobudzenie, napęd i uwagę. Podkreślany jest także wpływ leku na drogi i jądra układu siatkowatego w pniu mózgu oraz na ośrodki oddechowe – pneumotaktyczny i apneustyczny. Ponadto amantadyna oddziałuje na układ siatkowaty wstępujący i aktywację kory mózgu, co przekłada się bezpośrednio na stan świadomości i czuwania [14,15].

Przegląd badań klinicznych

W ostatnich latach odbyło się szereg prób farmakoklinicznych z zastosowaniem amantadyny u chorych z pourazowym uszkodzeniem mózgu o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Metodologia wymienionych badań była zróżnicowana. Najpoważniejszą z nich jest niewątpliwie badanie Giacino i wsp. z zastosowaniem amantadyny u pacjentów pozostających w stanie wegetatywnym mózgu lub minimalnej świadomości/przytomności [16]. W badaniu wzięło udział 11 ośrodków

z 3. krajów. Próbie poddano 184 pacjentów, w wieku 16-65 lat, którzy doznali urazowego uszkodzenia mózgu, pozostając w 4-16 tyg. po incydencie, jak już wyżej wspomniano – w stanie wegetatywnym lub minimalnej przytomności. Wszyscy pacjenci rehabilitowani byli w warunkach szpitalnych. Pacjenci alokowani byli w sposób randomizowany, podwójnie zaślepieni do grup aktywnego leczenia farmakologicznego (87 pacjentów) lub podawania placebo – pozostałych 97. Lek podawano dożylnie, w dawce 200-400 mg/dz., przez 4 tygodnie, z dwutygodniowym okresem obserwacji. Pacjentów oceniano w skalach klinimetrycznych *Disability Rating Scale* (DRS) – po 4 tygodniach leczenia i 2 tygodniach *follow up* oraz w punktach *Coma Recovery Scale – Revised*. Zaobserwowano intensywniejszy proces zdrowienia (DRS) u chorych otrzymujących amantadynę (w 4. tygodniu; $p = 0,007$), w tym samym stopniu u tych w stanie wegetatywnym, co w minimalnej przytomności. Natomiast mniej intensywnie zaznaczony był proces zdrowienia w fazie *follow up*. Po 6 tygodniach od początku próby farmakoklinicznej stan zdrowienia chorych był podobny w obu grupach badanych. Większa liczba pacjentów otrzymujących amantadynę osiągnęła względnie korzystny (DRS) wynik leczenia, natomiast mniej pacjentów (otrzymujących amantadynę) pozostawało w stanie wegetatywnym. Większy odsetek pacjentów otrzymujących amantadynę osiągnął, po 4 tygodniach terapii, stan względnej funkcjonalności w kluczowych punktach *Coma Recovery Scale – Revised*, takich jak – rozpoznawanie obiektów otoczenia, intelligibilna werbalizacja, adekwatna komunikacja w zakresie odpowiedzi „tak – nie” i utrzymanie stanu uwagi. Otwartą, jednośrodkową, niezaślepioną i niekontrolowaną próbą farmakokliniczną z zastosowaniem amantadyny było badanie Staubego i Grötelmeyera przeprowadzone u chorych ze znacznego stopnia urazem czaszkowo-mózgowym [17]. Terapii amantadyną poddano 38 pacjentów, lek stosowano dożylnie, w dawce 200-600 mg/dz., przez 12 dni, następnie pacjenci otrzymywali doustnie 600 mg leku dziennie, przez 6 tygodni. Stan chorych oznaczano klinimetrycznie w skalach *Coma Remission Scale* (CRS), *GCS* i *Functional Independence Measure* (FIM); badanie EEG służyło jako niezależny parametr oceny. Uzyskano istotną poprawę stanu pacjentów w zakresie ich świadomości w CRS, jak również – w podobnym przedziale – w zakresie funkcjonalnej niezależności pacjentów mierzonej za pomocą FIM.

Szczególnie istotną poprawę zanotowano u tych chorych (84%), u których dochodziło do normalizacji zapisu EEG.

Kolejną próbą kliniczną oceniającą wpływ amantadyny w pourazowym uszkodzeniu mózgu było pilotażowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie Meythaler i wsp., przeprowadzone u pacjentów z rozlanym ośrodkowym uszkodzeniem aksonalnym [18]. Badaniu poddano 35 pacjentów z pourazowym uszkodzeniem mózgowia, pozostających w stanie ocenianym w pierwszej dobie, w *GCS* na mniej niż 10 pkt. Badanie, kontrolowane placebo, miało charakter próby skrzyżowanej: lek w jednej grupie stosowano dożylnie, w dawce 200 mg/dz. przez 6 tygodni, w drugiej grupie chorych stosowano wówczas placebo. Następnie, po 6. tygodniu zamieniono moduł terapii w obu grupach. Uzyskano znamienne wzrost punktacji: w ocenie *MMSE* ($p = 0.0185$), *DRS* ($p = 0.0022$), *Glasgow Outcome Scale* ($p = 0.0077$), *FIM Cognitive score* ($p = 0.0033$) w grupie otrzymującej amantadynę w pierwszych 6 tygodniach; odnotowano brak poprawy w/w wskaźników klinimetrycznych przy pobieraniu placebo w następnych 6 tygodniach. Co istotne, również w grupie otrzymującej początkowo placebo odnotowano znamienne wzrost punktacji w/w parametrów klinimetrycznych w pierwszych 6. tygodniach (placebo) i dodatkowy znamienne wzrost punktacji parametrów w kolejnych 6. tygodniach aktywnego leczenia.

Kolejną próbą oceny wpływu amantadyny na stan świadomości i napędu u pacjentów z wielomodalnym uszkodzeniem mózgu były badania Jörga i wsp. przeprowadzane w końcu lat 90. w Niemczech. Badanie objęło 316 pacjentów leczonych w 42 ośrodkach, głównie neurologicznych i rehabilitacyjnych [19]. Próba miała charakter postmarketingowy. Wśród pacjentów byli chorzy z niedokrwiennym udarem mózgu (48,1%), z wieloogniskowymi zmianami niedokrwiennymi (15,6%), z urazem OUN (12,3%), z krwotokiem podpajęczynówkowym (7,0%) i postępującą encefalopatią niedokrwienną – pozostałe 38,3%. Siarczan amantadyny stosowano dożylnie w przeciętnej dawce 200 mg/dz. (50-900 mg/dz.) przez 14 dni; stan chorych oceniano w skalach klinimetrycznych – *Functional Independence Measure*, *Wuppertal Vigilance and Drive Disorder Rating* i *CGI* (Całkowita Ocena Kliniczna). We wszystkich wymienionych modułach klinimetrycznych uzyskano poprawę stanu zdrowia pacjentów – po zakończeniu okresu leczenia odsetek

chorych wymagających intensywnej opieki zmniejszył się o ok. 16%, a skuteczność terapeutyczną uzyskano u ponad 87% chorych przy 93% dobrej tolerancji leku.

Na zakończenie należy wspomnieć o niewielkim w zakresie, lecz ciekawym, amerykańskim, otwartym badaniu klinicznym z zastosowaniem amantadyny u pacjentów z przewlekłym, urazowym uszkodzeniem mózgu i jednoczesnym pomiarem metabolizmu glukozy [20]. W próbie wzięło udział 22 chorych, leczonych przez 12 tygodni za pomocą amantadyny, w doustnej dobowej dawce 400 mg. Jednocześnie u chorych dokonywano pomiaru metabolizmu glukozy – fluorodeoksyglukoza (FDG – ¹⁸F) – za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej. Ocenie poddawano funkcje wykonawcze oraz metabolizm glukozy w ośrodkach kompetentnych OUN. Po 4. miesiącach terapii zanotowano istotną poprawę w zakresie uwagi, myślenia abstrakcyjnego, poprawności toku myślenia oraz istotny wzrost metabolizmu glukozy w lewej okolicy przedczołowej.

Co znamienne, występowała istotna korelacja pomiędzy poprawą funkcji wykonawczych a wzrostem metabolizmu glukozy.

Podsumowanie

W podsumowaniu należy stwierdzić, że amantadyna stosowana głównie dożylnie u pacjentów z wielomodalnym, urazowym uszkodzeniem mózgu w istotny sposób przyczynia się do poprawy stanu zdrowia chorych. Dzieje się to głównie w zakresie stanu przytomności/świadomości, orientacji allo- i autopsychicznej, komunikatywności werbalnej i pozawerbalnej i niezależności funkcjonalnej.

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiały do wykładu „Zaburzenia świadomości i przytomności w stanach mechanicznego i ischemicznego uszkodzenia mózgu – możliwości terapii za pomocą amantadyny” wygłoszonego w ramach XXVIII Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”, Jachranka 2018.

Konflikt interesów / Conflict of interest

W latach 20016-17 Autor współpracował z firmą Merc.

Adres do korespondencji:

✉ Wojciech Kozubski
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
☎ (+48 61) 86 91 535
✉ wkozubski@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Paul M, Xu I, Wald MM, Corando VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002-2006. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Centre for Injury Prevention and Control, 2010.
2. Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM i wsp. Vegetative state after close head injury: a Traumatic Coma Data Bank report. *Arch Neurol.* 1991;48:5805.
3. The Multi Society Taks Force on PVS. Medical aspects on the persistent vegetative state. *N Engl J Med.*1994;330:1499-508.
4. Giacino JT, Ashwal S, Childs N i wsp. The minimal conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58:349-53.
5. Strauss DJ, Ashwal S, Day SM, Shavelle RM. Life expectancy of children in vegetative and minimal conscious state. *Pediatric Neurol.* 2000;32:312-9.
6. Giacino JT, Kalmar K. The vegetative and minimal conscious state: a comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil.* 1997;12:36-51.
7. Lammi MH, Smith VH, Tate RL, Taylor CM. The minimal conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:746-54.
8. Garcia RE. Disorders of reticular activating system. *Med Hypothes.* 1997;49:379-87.
9. Kato N, Eggers HJ. Inhibition of uncoating of flown plaque virus by I-adamantanamine hydrochloride. *Virology.* 1969;37:631-41.
10. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC i wsp. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA.* 1969;208:1168-70.
11. Galvao A, Santos CR, da Cunha A. Amantadine and rimantadine to prevent and treat influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database.* 2014;Issue 11;Art. No CD002745.

12. Wandinger KP, Hagenahb JM, Klütera H i wsp. Effects of amantadine treatment on in vitro production of interleukin-2 in de-novo patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neuroimmunol.* 1999;98:214-20.
13. Peeters M, Page G, Maloteaux JM, Hermans E. Hypersensitivity of dopamine transmission in rat striatum after treatment with the NMDA receptor antagonist amantadine. *Brain Res.* 2002;949:32-41.
14. Peeters M, Romieu P, Tangul M, Tsung-Ping S i wsp. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *Europ J Neurosci.* 2004;19:2212-20.
15. Schneider WM, Drew Cates J, Wong TM, Dombrov ML. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial, double blind, placebo controlled study. *Brain Inj.* 1999;13:863-72.
16. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E i wsp. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819-26.
17. Steube D, Grötelmeyer R. The influence of amantadine sulphate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. *Neurol Rehabil.* 2000;6:307-12.
18. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novak TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury associated with diffuse axonal injury: A pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17:300-13.
19. Jörg J, Rigendahl H, Ischebeck W i wsp. Amantadine sulphate infusion in the treatment of vigilance and drive disorders. *Zeitschrift Interdisz Forbid Nervenheikunde.* 2000;19:1-8.
20. Kraus MF, Smith GS, Donnell AJ i wsp. Effects of dopaminergic agent and NMDA receptor antagonist amantadine on cognitive function, cerebral glucose metabolism and D2 receptor availability in chronic traumatic brain injury. A study using positron emission tomography (PET). *Brain Inj.* 2005;19:471-9.