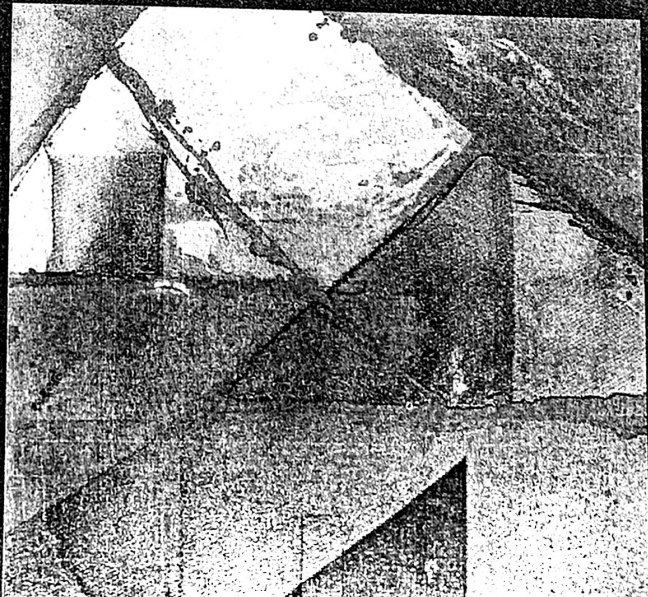
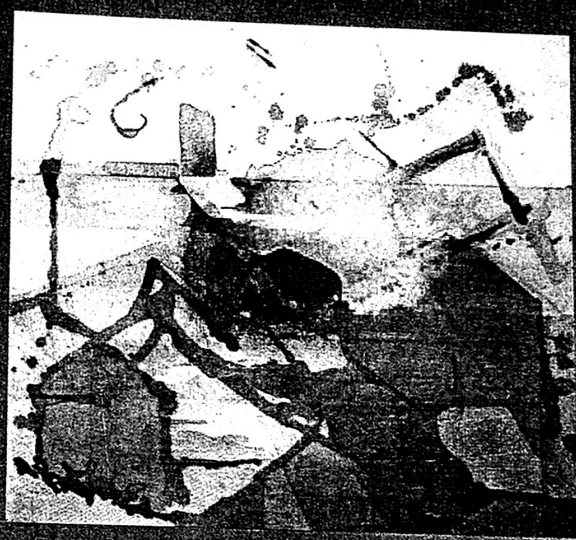


Година 11, Број 41/42, Декември 2011

# Епилепсија

Годишно издание на Лигата против епилепсија на Република Македонија



Лига против Епилепсија на Република Македонија

## Наши искуства со употреба на инфузија амантадин сулфат кај невротрауматизирани болни

<sup>1</sup>Шољакова М. <sup>1</sup>Николова Тодорова З. <sup>1</sup>Чанароски А. <sup>1</sup>Јонковски С. <sup>1</sup>Филипче В. <sup>1</sup>Шуплиноски З. <sup>1</sup>Дурнев В. <sup>1</sup>Јовановски Срцева М. <sup>1</sup>Тодоров Р.

<sup>1</sup>Универзитетска клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување, Медицински факултет, Скопје, Македонија. <sup>2</sup>Универзитетска клиника за неврохирургија, Медицински факултет Скопје, Македонија.

### Вовед

Невротраумата се реферира како „тивка епидемија“ со годишна инциденца во Европа од 229/100 000 и поголема застапеност на машката популација (1.7:1.0). Според податоците од СЗО од 1998 година траумата се наоѓа меѓу трите водечки причини за смртност на младата популација (меѓу 5-44 години). Фактот дека 50% од жртвите на траума остануваат инвалиди со тешки невролошки оштетувања ја потенцира важноста од соодветен третман на невротрауматизираниите болни. Податоците од 333 на РМ зборуваат дека невротраумата е најчеста причина за инвалидитет, со што станува главен социоекономски и здравствен проблем на нашата земја. Постојат бројни студии кои ги истражуваат можностите да се превенира и намали смртноста од невротраума. Во сите од нив се потенцира важноста од раниот и соодветен третман во прехоспиталниот и хоспитален период. Постојат докази дека третман и терапија базирана врз научни докази и водење на невротрауматизираниите според последните упатства ([www.neurotrauma.guidelines/updates](http://www.neurotrauma.guidelines/updates)), превенира развивање на секундарно оштетување на мозокот и ја намалува смртноста при овој вид повреди.

Во потрагата за соодветна терапија, а тоа да соодветствува со упатствата за реанимација на невротрауматизираниите, стручниот колегиум и етичкиот комитет на КАРИЛ во соработка со Клиниката за неврохирургија, заради докажаните позитивни ефекти на Amantadine sulfate (PK Merz) кај оваа група на болни, ја одобри неговата примена.

### Цел

Со цел да се утврди дали употребата на Amantadine sulfate (PK Merz) влијае врз текот на лекувањето и исходот на болните со повреди на мозокот, се направи прелиминарна студија во која беа вклучени 75 трауматизирани болни со доминантна повреда на мозокот. Тешкотија во дизајнирање ваквој вид студија е да се најдат хомогени групи, што кај трауматизираниите болни е практично невозможно.

### Материјал и метод

Студијата беше дизајнирана како отворена рандомизирана ретроспективно проспективна студија. Се користеше материјал од претходен мултицентричен проект (n=60) и третирани болни (n=15). Студијата се состоеше од вкупно вклучени 75 болни со траума на главата (n=75), примени во одделите за интензивно лекување при КАРИЛ и Клиниката за неврохирургија од јануари до септември 2010 година. Кај сите болни без исклучок беа спроведени стандардните дијагностички и ресусцитациони методи за трауматизирани болни и специфичните методи за третман на повреда на мозокот. Во зависност од употребата на Amantadine sulfate болните беа поделени во две групи. Првата група се состоеше од 60 болни кои беа третирани со стандарден третман за траума на главата и без употреба на Amantadine sulfate: Гр. 1 (к) (n=60). Тоа беше истовремено и контролна група. Втората група се состоеше од 15 болни кои покрај вообичаената стандардна терапија, непосредно по стабилизацијата на шоквата состојба, беа три дена третирани со инфузија 200 mg/500 ml Amantadine sulfate: Гр. 2 (тр) (n=15).

Кај болните во двете групи се оценуваше причината, како и степенот и видот на повреда. Тежината на траумата се оценуваше преку стандардната "скала за тежина на повреда" (ISS) и ревидираните скали според возраста и видот на повредата (RTS, TRISS), а степенот на нарушување на свеста преку Глазгов кома скалата (GCS). Се следеше хемодинамиката со одредување на среден артериски притисок (МАП) прехоспитално и при приемот, како и трендот на систолниот артериски крвен притисок (САКП) во текот на лекувањето. Потребата од специфична ресусцитациона терапија се нотираше посебно. Текот и исходот од лекувањето се следеше со одредување на GCS при приемот, третиот ден, десетиот ден и триесетиот ден по повредата. Истовремено се ценеа деновите на механичка вентилација и должината на лекување.

## Резултати

Демографските особености на двете групи се прикажани на табела 1. Се воочува дека според демографските особини групите се слични но не и хомогени. Механизмот и причините за повредите се претставени на таб. 2. Направена е споредба изразена во број на случаи и во проценти. На крајот на табелата е претставена процентуалната застапеност на механизмите на повреда во регионот. Се забележува дека најчеста причина за траума е сообраќајна незгода. Застапеноста во нашиот материјал е повисок од застапноста во регионот. Бројот и процентот на повредени пешаци е во сообразност со регионот, а бројот на повреди заради пад од височина е сигнификантно повисок во регионот ( $p < 0.05$ ).

Табела 1. Демографски податоци на болните во двете групи (n=75) (MSD)

Бр. и група	пол		Возраст	Тежина		Височина	
	М	Ж		М	Ж	М	Ж
75	М	Ж		М	Ж	М	Ж
Гр. 1 (к) (n=60)	55	5	43±24,9	77,3±6,4	64±1,2	168±7	156±9
Гр. 2 (тр) (n=15)	11	4	32,6±16,74 (9-60)	74±16,4	45±12,3	172±9	150±6

Табела 2. Механизам на повреда

Механизам на повреда	Гр. 1 (к) (n=60)	Гр. 2 (тр) (n=15)	%	*% во регионот
Сообраќајни незгоди	25	10	46.6%	32.04%
Пешаци	11	2	17.3%	17.48%
Пад од височина	9	3	16%	26.92%
Затворени повреди	6	0	8%	4.21
Пенетрирачки повреди	4	0	5.3%	1.62
Друго	5	0	6.6%	11.67
Вкупно	60	15	100%	96%

\*Податоците се резултат на мултицентрична студија во регионот: M.Rusnjak 2000-2005

На табела 3. се претставени видовите на повредите по дијагнози на болните во двете групи. Се воочува дека најчесто станува збор

за комбинирани повреди, меѓу кои се доминантни контузија на мозокот и трауматска субарахноидална хеморагија.

Табела 3. Бројна застапеност по дијагноза на невротрауматизираните болни

Група	SAH traumatica	Hematoma epidurale	Hematoma subdurale	Contusio cerebri	f-ra bazeos cranii	f-ra impersiva
Гр. 1 (к) (n=60)	29	12	10	48	9	17
Гр. 2 (тр) (n=15)	7	4	4	10	5	4

\* Повеќето болни беа со здружени повреди

На табелата бр. 4. се прикажани степенот на тежината на траумата (ISS) во двете групи (контролната и третираната група). Се воочува сигнификантна разлика во степенот на тежина на траумата меѓу различните групи, како и во

предвидувачкиот скор за преживување (TRISS). Тоа е доказ за нехомогеност во групите и доминантност на здружени трауми во испитуваната група (50% се политрауматизирани болни).

Табела 4. Тежината на траума во групите на невротрауматизирани болни

Scores M± SD	ISS	RTS	TRISS %
Гр. 1 (к) (n=60)	23,80±16,24	5,08±1,205	69,21±31,35
Гр. 2 (тр) (n=15)	57,33±18,53*	3,56±0,96	84,8±21,61*

Табела 5. Корелација меѓу најдобрата ГКС при приемот и исходот во контролната група

Гр. 1 (к) (n=60)	GCS >9	GCS 6-9	GCS 3-5	Живи	Умрени
При прием	5	28	27	60 (100 %)	/
3-ти ден	15	18	17	50 (83.3 %)	10
10-ти ден	25	18	7	40 (66.6%)	10
30-ти ден	37	3	/	40 (66.6%)	/
ВКУПНО				40 (66.6%)	20 (33.4%)

Степенот на нарушување на свеста се одредуваше преку Глазгов кома скалата (GCS). Средната вредност на GCS при приемот во испитуваната група се движеше од минимум 3 и максимум 8 скор. GCS при приемот на Гр. 2 (тр) (n=15) беше MSD=4.41.45.

На следните табели (5. и 6.) со помош на GCS е претставен текот на лекувањето при приемот,

третиот, десетиот и триесетиот ден, како и исходот во контролната група (таб.5.) и испитуваната група (таб.6.). Меѓу претходечките фактори кои може да влијаат врз исходот на болните со повреда на главата се присуството на политраума со присутен шок, како и хемодинамските параметри пред и при приемот на болните. Покрај тоа, особено влијание имаат

Табела 6. Корелација меѓу најдобрата GCS при приемот и исходот во третираната група

Гр. 2 (гр) (n=15)	GCS >9	GCS 6-9	GCS 3-5	Живи	Умрени
При прием	0	2	13	15 (100%)	1
3-ти ден	1	2	12	15 (100%)	0
10-ти ден	3	8	4	13 (86.66%)	2
30-ти ден	9	1	1	11(73.33%)	2
ВКУПНО				11(73.33%)	4

Табела 7. Дополнителна специфична терапија во третираната група Гр. 2 (гр) (n=15)

Наод и терапија	Број на болни	%
PK Merz 200mg/500ml - 3 дена	9	60%
PK Merz 200mg/500ml - 5 дена	3	20%
PK Merz 200mg/500ml > 5 дена	3	20%
Htc<30 %	11	73.3%
Hb < 8 mmol/L	5	33.33%
Трансфузија на еритроцити > 2 P	12	80%
5% NaCl 3mg/Kg TT	7	46.66%
Присутна ацидоза и корекција со бикарбонати	6	40%

и лабораториските параметри и должината на перзистирањето на шокот. На следната табела се прикажани предикторните фактори одговорни за исходот во групата на третирани болни со повредата на мозокот.

### Дискусија

Траумата на мозокот активира низа комплексни биохемиски механизми, предизвикувајќи неврална пресинаптичка деполаризација и рано масивно ослободување на екситотоксични супстанции како што е глутаматот. Тој понатаму ги активира инотропните рецептори од типот  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5metil-4-izoksazo lepropionat (AMPA) и N-metil-D-asparat (NMDA), па следи интраклеточен внес на натриум, вода и калциум и формирање цитотоксичен мозочен едем. Внесот на калциум ги активира местата на сигнализација за калциум зависните ензими (NO-синтетаза, фосфолипаза, ендонуклеази, протеази и др.). Овие процеси придружени со модификации во разни фамилии на гени се одговорни за одржување на

интегритетот на мозочната клеточна хомеостаза, но и за програмираната клеточна смрт. Меѓу овие фамилии на гени активирани со акутната агресија на мозокот, се и оние кои учествуваат во развивањето и појавата на локална инфламаторна реакција која води до дополнително мозочно оштетување. Експресијата на гените и присуството на протеините на инфламација се присутни непосредно по траумата и траат во текот на развивањето на секундарно мозочно оштетување. Постојат низа студии кои покажуваат дека употреба на цитопротективна терапија може да превенира дури и да го намали секундарното мозочно оштетување (Drobny M., 1997). Цитопротекцијата може да ја редуцира големината на мозочниот инфаркт и да доведе до намалување на функционалниот дефицит и исходот (Brawn JLM, 1998; Bullock R., 1996 Davalos A., 1997). Инфузијата на Amantadine sulfate (PK Merz) со своите централно активирачки ефекти, спаѓа во редот на цитопротективни лекови. Првите студии датираат од 1970 година, кога се

Табела 7. Дополнителна специфична терапија во третираната група Гр. 2 (тр) (n=15)

Број	MAPprh	MAP pr	P/ min	Sis trnd	Умрен/ден	MV / ден.	Лежење/ден	Забелеш.
1.								
2.	55	60	45	125				
3.	70	75	70	130		19	66	Хип/10ч
4.	90	90	80	120		3	8	
5.	60	85	120	100		5	14	
6.	65	75	90	110		19	32	
7.	95	100	55	155	14	14	14	
8.	55	60	120	90	5	5	5	хипертенз
9.	45	50	150	90		3	7	
10.	60	75	120	100		30	76	Хип/10ч
11.	45	50	130	60		27	33	
12.	75	80	100	130		14	42	
13.	60	70	120	130	1	14	14	инкарц
14.	60	60	105	90		18	31	2 операц
15.	55	85	93	114		6	11	
16.	50	60	90	90		8	45	
<b>M</b>	<b>62,66</b>	<b>71,66</b>	<b>99,2</b>	<b>108,93</b>	<b>4</b>	<b>13,86</b>	<b>28,06</b>	
<b>SD</b>	<b>±14,12</b>	<b>±14,33</b>	<b>±27,82</b>	<b>±22,87</b>		<b>±8,46</b>	<b>±20,90</b>	

MAPprh – среден артериски крвен притисок- прехоспитално  
 MAP pr - среден артериски притисок- при прием во Ургентен центар  
 Sis trnd – тренд по реанимацијата на систолниот артериски крвен притисок  
 MV – механичка вентилација во денови

објавуваат позитивните ефекти на Amantadine sulfate кај кои од централно нервно потекло (Waltnofer H., at all. 1974;). Zulster ND 1995). Тие главно се состојеле во подобрување на сензорната перцепција и мозочните функции кои биле евалуирани низ психометриски тестови, како и подобрување во ЕЕГ наодите на мозокот (Gualtieri Th. at all 1989; Semlitshch HV., at al.1992, Shahar EM., at al. 1992). Експериментално е докажано дека Amantadine sulfate прави модулација на глутаматергичниот систем и е антагонист на глутаматот.

Овие факти од литературата ја оправдаа стратегијата за клиничка употреба на инфузијата на Amantadine sulfate кај болни со траума на мозокот, како и да се процени неговата ефикасност и ефект врз исходот на овие болни.

Врз основа на добиените резултати од оваа студија може да се констатира дека оваа група на повреди се полиформни така што постои тешкотија да се најдат хомогени групи. Тоа се востановува уште со анализата на демографските податоци. Во третираната група(Гр. 2) има две деца помали од 14 години, а во контролната група три на возраст од 0-10 години. За жал 36-мина од сите повредени лица (47%) беа во најактивната возраст (од 32-45 години).

Меѓугрупната споредба, покажува сигнификантно повисоки скорови за тежина на повредите во

третираната група Гр. 2 (тр) (n=15), (ISS 57,3318,53\* Vs 23,8016,24). Иако тежината на повредите е поголема во испитуваната група, третирана со Amantadine sulfate, текот на лекувањето и исходот е подобар. Итната терапија со Amantadine sulfate довела до поголемо преживување на третиот, десетиот и триесетиот ден (100%vs 83.3 %;86.66% vs 66.6%;73.33% vs 66.6%;).

Вака добиените резултати се за респект, земајќи во предвид дека вредностите на прехоспиталниот МАП во групата третирана со Amantadine sulfate се ниски (MSD= 62,66 14,12). Резултатите во продолжение покажуваат дека покрај стандардната терапија за повреда на мозокот и третманот со Amantadine sulfate за позитивен исход се потребни и дополнителни ресусцитациони заложби како што се инвазивна оксигенотерапија (MV), корекција на хемодинамиката, ацидобазниот и електролитен статус, како и корекција на волуменот на крвта и крвната слика.

### Заклучок

Врз основа на добиените резултати може да се заклучи дека, итна специфична ресусцитација на болните со повреда на мозокот поткрепена со цитопротективна терапија со Amantadine sulfate ја намалува смртноста и го подобрува текот на

лекување. Секако дека ова се прелиминарни резултати кои побаруваат понатамошна верификација.

Nervenheilkunde, Sonderdruck aus 9: 1-7

## Литература

1. Sawyer E; Mauro LS; Ohlinger MJ; Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury; *Ann Pharmacother.* 2008; 42(2):247-52
2. Wheaton P; Mathias JL; Vink R; Impact of early pharmacological treatment on cognitive and behavioral outcome after traumatic brain injury in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(5):468-77
3. Temkin NR; Anderson GD; Winn HR; Ellenbogen RG; Britz GW; Schuster J; Lucas T; Newell DW; Mansfield PN; Machamer JE; Barber J; Dikmen SS; Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(1):29-38
4. Sawyer E; Mauro LS; Ohlinger MJ; Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(2):247-52
5. Lombardi F; Pharmacological treatment of neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2008; 42:131-6
6. Brown JIM: (1996), Clinical significance of CSF glutamate concentrations following severe traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 15; 253-263
7. Bullock R (1996): Opportunities for neuroprotective drugs in clinical management of Parkinsonism. In: PK-Merz for therapy of Parkinsonism. Merz and Co GmbH, Frankfurt, p 68
8. Chandler MC: (1988) Amantadine for the agitated head-injury patient. *Brain injury* 2: 309-311
9. Davalos A.: (1997) Duration of glutamate release after acute ischemic stroke. *Stroke* 28: 708-710
10. Drobny M.: (1997) Local immunodefects - products of oxygen radical creation, *Bratisl Lek Listy* 98: 204-208
11. Semlitsch HV, Anderer P, Salctu B: (1992), Topographic mapping of long latency -cognitive-event-related potentials (P300): a double-blind, placebo-controlled study with amantadine in mild dementia. *J Neurol Transm*; 4: 319-336
12. Zuster ND: (1995) Assessment of law level states and drug treatment issues in severe brain injury, Vortrag London, März
13. Steube D., Gortelmeyer R.: (2000) The Influence of Amantadine Sulfate on Disturbances of Arousal after Severe Traumatic Brain Injury, *Neurology a Rehabilitation*; 6 (6): 307-312
14. Jorg J., Ringendahl H., Ischebeck W., Steube D., Lambert-Boumann J.: (2000) Amantadine sulfate infusion in the treatment of vigilance and drive disorders, Results from a postmarketing surveillance study in 316 inpatients.