

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМАНТАДИНА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЧЕРЕПНО- МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Е.А. Лебедева¹, Э.Г. Маркарян², С.А. Беляевский²,
Г.А. Зазьян², А.С. Согикян³, С.А. Дорошенко²,
Е.В. Ярцев², М.Т. Клочкова², М.Л. Скобло⁴

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону

² МБУЗ «Городская больница скорой медицинской
помощи г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону

³ Негосударственное учреждение здравоохранения
«Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-
Главный ОАО РЖД», Ростов-на-Дону

⁴ МБУЗ «Городская больница № 6» г. Ростов-на-Дону

С целью определения безопасности использования амантадина в интенсивном лечении пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой было проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование, в которое был включен 31 пациент: в I группу вошло 19 человек, которым проводилось стандартное интенсивное лечение, во II группе (18 человек) в комплекс интенсивного лечения был включен амантадин. Применение амантадина в комплексном интенсивном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в ранние сроки (3-и сутки после травмы) при условии коррекции гемодинамики и дыхания не изменяет структуру и не усугубляет проявления полиорганной недостаточности.

- **Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, амантадин

Для корреспонденции: Лебедева Елена Александровна — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; e-mail: okulus@yandex.ru



Повреждения головного мозга сопровождаются длительным и тяжелым течением травматической болезни [1, 2]. Несмотря на увеличение познаний в области патофизиологии острой тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), совершенствование технологий интенсивного лечения, летальность достигает от 40,0 до 57,0 % [3]. Среди множества патофизиологических последствий ЧМТ важную роль отводят изменениям в эндогенном уровне катехоламинов, включая допамин, адреналин и норадреналин [4]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что терапия, ориентированная на регуляцию катехоламинергических систем, может уменьшить функциональный дефицит после ЧМТ [4, 5]. Необходимы дополнительные исследования по влиянию допаминергических средств на защитно-приспособительные реакции организма и по эффективности данных препаратов в лечении ЧМТ [6]. Препарат амантадин способствует высвобождению допамина из нервных окончаний, что делает последний более доступным для активации допаминергических ре-

BANISTERIA TRAUMATIC BRAIN INJURY ARE CATECHOLAMINES

E.A. Lebedeva¹, E.G. Markaryan², S.A. Belyaevskij²,
G.A. Sasian², A.S. Sogikyan³, S.A. Doroshenko²,
E.V. Yartsev², M.T. Klochkova², M.L. Skoblo⁴

¹ Rostov state medical University, Rostov-on-Don

² City hospital ambulance, Rostov-on-Don

³ Road clinical hospital at the station Rostov-Glavny,
Rostov-on-Don

⁴ City hospital № 6, Rostov-on-Don

In order to determine the safety of the use of amantadine in intensive treatment of victims with severe traumatic brain injury, a prospective controlled blind randomized study was conducted, in which 31 patient were included. The first group consisted of 19 persons who underwent intensive treatment. In group II (18 people), amantadine was included in the intensive care package. The use of amantadine in the complex intensive treatment of severe traumatic brain injury at the earliest possible time (3rd day after injury), provided the correction of hemodynamics and respiration does not change the structure and does not exacerbate the manifestations of polyorgan insufficiency.

- **Keywords:** traumatic brain injury, amantadine

For correspondence: Elena A. Lebedeva — MD, associate Professor of the Department of anesthesiology and intensive care of the “Rostov state medical University”; e-mail: okulus@yandex.ru

цепторов [7]. Есть данные об эффективности применения данного препарата у пациентов в период выхода из комы и при вегетативном состоянии [8, 9]. Препарат амантадин относится к допаминергическим средствам, входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 г. [10], имеет показания «потеря сознания в результате черепно-мозговой травмы» (Регистр лекарственных средств России) и перспективы в лечении пострадавших с острой тяжелой ЧМТ.

Цель исследования: определить влияние амантадина на структуру и выраженность полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование, в которое включены 37 больных в возрасте 40,0 (28,0; 52,0) лет. Мониторинг пострадавших включал в себя общие и специфические модальности: ЭКГ (в трех отведениях), АД (непрямым мето-

Таблица 1

Тяжесть состояния и повреждения в группах наблюдения на момент поступления и начала курса амантадина

Показатели	I группа (контрольная) (n = 19)	II группа (исследуемая) (n = 18)	p
Количество баллов по ШКГ	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,4
Количество баллов по шкале SAPS II	34,5 (28,0; 43,0)	33,0 (25,0; 47,0)	0,17
Количество баллов по шкале MODS 2 на 3-и сутки	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,69

Данные приведены в виде Me (LQ; UQ).

дом), пульсовую оксиметрию, капнографию, температуру тела, транскраниальную доплерографию, электроэнцефалографию (ЭЭГ), нейровизуализацию (КТ/МРТ). Критериями включения являлись возраст от 18 лет, наличие тяжелого повреждения головного мозга с уровнем утраты сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) от 4 до 8 баллов, общая тяжесть состояния при поступлении, оцениваемая по шкале Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), в диапазоне 15–90 баллов. Критериями исключения являлись наличие беременности и тяжелых хронических заболеваний в стадии декомпенсации, а также сохранение к 3-м суткам парциального давления кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст. на фоне проводимой искусственной вентиляции легких и/или стойкое снижение систолического артериального давления менее 70 мм рт. ст. По данным КТ головного мозга у пострадавших были диагностированы следующие виды повреждения: ушиб головного мозга тяжелой степени (37 человек) и острое сдавление мозга травматической гематомой (22 человека). Были прооперированы 29 пациентов. Из них 12 больным был установлен датчик измерения внутричерепного давления — внутрижелудочковый.

Оценка наличия и степени выраженности органной дисфункции в динамике проводилась ежедневно по шкалам Multiple Organ Dysfunction Score (MODS 2) и Sequential Organ Failure Assessments Score (SOFA). Все пациенты получали сопоставимый по объему курс интенсивного лечения согласно отечественным рекомендациям по лечению черепно-мозговой травмы [11]. Начиная с 3-х суток посттравматического периода (при достижении коррекции показателей гемодинамики и дыхания) больные разделялись методом конвертов на две группы. В I группу вошли 19 пострадавших, получавших стандартное интенсивное лечение. Во II группу вошли 18 пострадавших, которым, по решению врачебной комиссии больницы, в программу интенсивного лечения включался амантадин. Амантадин вводился внутривенно капельно по 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 ч (скорость инфузии — 50–60 капель/мин) в течение 10 дней с последующим постепенным снижением дозы.

Анализируемые группы — контрольная (I) и исследуемая (II) — были сопоставимы по возрасту ($p = 0,93$) и полу ($p = 0,66$). У всех пациентов был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени. Острое сдавление мозга травматической гематомой было диагностировано у 10 человек I группы и у 12 человек II группы ($p = 0,47$). Оперативное вмешательство было проведено в I группе у 14 пострадавших, во II группе — у 15 ($p = 0,62$). По тяже-

сти состояния, как при поступлении, так и на 3-и сутки посттравматического периода, статистически значимой разницы между анализируемыми группами не было (табл. 1).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Шапиро—Уилка. Описательная статистика количественных признаков при нормальном распределении представлена в виде среднего (M) и доверительного интервала для среднего (ДИ). При распределении признака, отличающегося от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение независимых переменных в двух группах осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна—Уитни. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки (p) не более 5 %, то есть $p \leq 0,05$.

Результаты. В проведенном исследовании статистически значимой разницы в динамике диагностических признаков эпилептогенности ЧМТ между группами сравнения не выявлено. Необходимость в купировании судорожных приступов на 3-и сутки посттравматического периода регистрировалась у 36,84 % в I группе и 38,89 % — во II группе ($p = 0,91$). В последующие сроки наблюдения регистрировалось более редкое обращение за терапией антиконвульсантами ($p = 0,83$) в исследуемых группах. Между группами наблюдения не выявлено статистически значимой разницы в картине ЭЭГ по формированию межполушарной асимметрии ($p = 0,63$), пароксизмальной активности ($p = 0,79$), формированию фокуса патологической активности ($p = 0,81$).

Включение амантадина в комплекс интенсивного лечения тяжелой ЧМТ с 3-х суток посттравматического периода не привело к увеличению числа случаев возникновения множественных органных дисфункций (с вовлеченностью трех и более систем). Во II группе развитие множественных органных дисфункций (захватывающих нарушение функций трех и более систем) на 7-е сутки посттравматического периода наблюдалось в 44,4 % случаев (8 из 18). В I группе дисфункция трех и более систем на 7-е сутки посттравматического периода регистрировалась в 68,4 % (13 из 19), $p = 0,04$. В группе с использованием аманта-

Таблица 2

Процент возникновения случаев дисфункций различных систем в зависимости от особенностей интенсивного лечения

Виды дисфункций	Критерии, по которым проводилась оценка	Группы сравнения		p
		I группа (контрольная) (n = 19)	II группа (исследуемая) (n = 18)	
Сердечно-сосудистая	(ЧСС × ЦВД)/САД или необходимость назначения вазопрессоров в мг/кг/мин	57,9 %	38,9 %	0,048
Дыхательная	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	68,4 %	50,0 %	0,049
Почечная	Креатинин крови, мкмоль/л или суточный диурез, мл/сут	36,8 %	22,2 %	0,077
Печеночная	Билирубин, мкмоль/л	21,1 %	16,7 %	0,57
Гематологическая	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	26,3 %	22,2 %	0,64

Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества больных в группе.
ЧСС — частота сердечных сокращений; ЦВД — центральное венозное давление; САД — среднее артериальное давление.

Таблица 3

Динамика выраженности органных дисфункций в зависимости от особенностей интенсивного лечения (Ме [LQ; UQ])

Шкалы оценки	MODS 2 (количество баллов)				SOFA (количество баллов)				
	Сутки наблюдения	3-и	5-е	7-е	10-е	3-и	5-е	7-е	10-е
Группы сравнения	I группа (контрольная) (n = 19)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (2,0; 6,0)	5,0 (1,0; 2,5)	4,0 (1,0; 1,0)	3,0 (3,0; 5,0)	4,0 (4,0; 5,0)	5,0 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 5,0)
	II группа (исследуемая) (n = 18)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (4,0; 5,0)	2,0 (3,0; 5,5)	1,0 (2,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (2,0; 6,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)
p		0,694	0,079	< 0,001	< 0,001	0,514	0,068	< 0,001	< 0,001

Таблица 4

Исходы выживших больных, оцениваемые по расширенной шкале исходов Глазго в зависимости от особенностей интенсивного лечения

Градация расширенной шкалы исходов Глазго	Группы сравнения	
	I группа (контрольная) (n = 19)	II группа (исследуемая) (n = 18)
Хорошее восстановление соматического и неврологического статуса — 8	3 (15,8 %)	4 (22,2 %)
Легкая инвалидизация — 7	7 (36,8 %)	7 (38,9 %)
Умеренная инвалидизация — 6	5 (26,3 %)	4 (22,2 %)
Грубая инвалидизация — 5	2 (10,5 %)	1 (5,6 %)
p	0,048	

Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества больных в группе.

дина статистически значимо уменьшалось число случаев нарушений со стороны сердечно-сосудистой (в 1,4 раза; $p = 0,048$) и дыхательной (в 1,4 раза; $p = 0,049$) систем. Процент возникновения дисфункций различных органов и систем приведен в табл. 2.

Включение амантадина в комплексное интенсивное лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой способствовало более раннему регрессу нарушений функционирования органов и систем, начиная с 7-х суток посттравматического периода (табл. 3).

Исходы выживших больных, оцениваемые по расширенной шкале исходов Глазго, в зависимости от особенностей интенсивного лечения представлены в табл. 4.

Обсуждение. Проведенное исследование пока базируется на небольшом клиническом материале. Из-за небольшой выборки судить о безопасности использования указанного препарата у данного контингента больных нет возможности. Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее включение амантадина в тера-

пию тяжелой ЧМТ не усугубляет проявления полиорганной недостаточности, не изменяет структуру полиорганных дисфункций. Наши данные согласуются с результатами исследования, полученными Giacino J.T. и соавт. [12], которые в своей работе указывают на улучшение коэффициента восстановления (по рейтинговой шкале инвалидности) пациентов с тяжелой ЧМТ в группе с применением амантадина по сравнению с группой, в которой данный препарат не применялся. Механизм данных результатов попытались объяснить Wang T. и соавт. [13] в своей экспериментальной работе, проведенной на грызунах. Авторами было выявлено увеличение выживаемости клеток гиппокампа взрослых крыс после черепно-мозговой травмы на фоне введения амантадина по сравнению с группой контроля. Wang T. и соавт. [13] объяснили данный эффект тем, что амантадин является антагонистом N-метил-D-аспартат типа глутаматных рецепторов, увеличивает высвобождение дофамина, блокирует обратный захват дофамина и оказывает тормозящее действие на активацию микроглии и нейровоспаления, что является нейропротекторным действием. Проведенное исследование может служить отправной точкой для продолжения более широкого изучения в направлении определения безопасности и эффективности применения амантадина при тяжелой ЧМТ. Для получения окончательных выводов о безопасности препарата необходимы многоцентровые исследования с соответствующим дизайном.

Вывод. Включение амантадина в лечение пострадавших в остром периоде тяжелой ЧМТ не изменило структуру и тяжесть проявления полиорганной недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Лебедева Е.А. — научное руководство, редактирование статьи; Маркарян Э.Г., Беляевский С.А., Зазьян Г.А., Дорошенко С.А., Ярцев Е.В., Клочкова М.Т. — набор и обработка материала, написание статьи; Согибян А.С., Скобло М.А. — обработка материала, написание статьи.

ORCID авторов

Лебедева Е.А. — 0000-0001-8375-7743
 Маркарян Э.Г. — 0000-0003-2729-9359
 Беляевский С.А. — 0000-0001-8408-1001
 Зазьян Г.А. — 0000-0002-0066-1429
 Согибян А.С. — 0000-0003-0456-8894
 Дорошенко С.А. — 0000-0003-4142-2835
 Ярцев Е.В. — 0000-0001-7202-5619
 Клочкова М.Т. — 0000-0002-6162-7267
 Скобло М.А. — 0000-0002-7998-4684

Литература/References

1. Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.В. и др. Травматическая болезнь и ее осложнения. СПб.: Политехника, 2004. [Seleznov S.A., Bagnenko S.F., Shapot Yu.V., et al. *Travmaticheskaya bolezn' i ee oslozhneniya*. Saint-Petersburg: Politekhnik, 2004. (In Russ)]
2. Беляевский А.Д., Лебедева Е.А., Куртасов А.А., Немкова З.А. Процессы адаптации и патологического воздействия в развитии травматической болезни. Современные проблемы науки и образования. 2012; 3: 82. [Belyaevsky A.D., Lebedeva E.A., Kurtasov A.A., Nemkova Z.A. Adaptation and pathological effects in the development of traumatically disease. *Modern problems of science and education*. 2012; 3: 82. (In Russ)]
3. Dutton R.P., Stansbury L.G., Leone S., et al. Trauma mortality in mature trauma systems: are we doing better? An analysis of trauma mortality patterns, 1997–2008. *J. Trauma*. 2010; 69(3): 620–626. doi: 10.1097/TA.0b013e3181bbfe2a1.
4. Osier N.D., Dixon C.E. Catecholaminergic based therapies for functional recovery after TBI. *Brain Res*. 2015 Dec 19. 2016;1640(Pt A):15–35 [Internet]. URL: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0006899315009658> (accessed 15.12.2017).
5. Bove E.T., Kellerman R.D. *Conn's Current Therapy*. Elsevier, 2016: 647–724.
6. Лебедева Е.А. Особенности течения оксидативного стресса и развития адаптационных реакций организма в остром периоде травматической болезни. Известия высших учебных заведений. Ростов. 2012; 2: 122–126. [Lebedeva E.A. Osobennosti techeniya oksidativnogo stressa i razvitiya adaptatsionnykh reaktcii organizma v ostrom periode travmaticheskoi boleznii. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii*. Rostov. 2012; 2: 122–126. (In Russ)]
7. Kim J.H., Lee H.W., Hwang J., et al. Microglia-inhibiting activity of Parkinson's disease drug amantadine. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33(9): 2145–2159. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.011.
8. Белкин А.А., Щеголев А.В., Кондратьев А.Н., и др. Использование амантадина сульфата (ПК-Мерц) в период выхода из комы: результаты многоцентрового исследования. Анестезиология и реанимация. 2008; 2: 70–72. [Belkin A.A., Shchegolev A.V., Kondrat'ev A.N., et al. *Ispol'zovanie amantadina sul'fata (PK-Merts) v period vykhoda iz komy: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya*. *Anesteziologiya i reanimatsiya*. 2008; 2: 70–72. (In Russ)]
9. Белкин А.А., Щеголев А.В., Бельский Д.В. и др. ПК-Мерц при вегетативном статусе и «малом сознании». Рецепт. 2008; 5(61): 66–70. [Belkin A.A., Shchegolev A.V., Bel'skij D.V., et al. *PK-Merts pri vegetativnom statuse i «malom soznanii»*. *Retsept*. 2008; 5(61): 66–70. (In Russ)]
10. Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281261/ (дата обращения: 15.12.2017). [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 23.10.2017 № 2323-r "Ob utverzhdenii perechnya zhiznennenno neobkhodimykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov na 2018 god, a takzhe perechnej lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimykh dlya okazaniya meditsinskoj pomoshhi" [Internet]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281261/ (accessed: 15.12.2017). (In Russ)]
11. Клиническая рекомендация «Лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой». М., 2014 [электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/342> (дата обращения: 15.12.2017). [Klinicheskaya rekomendatsiya "Lechenie postradavshikh s tyazhelej cherepno-mozgovo travmoj". М., 2014 [Internet]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/342> (accessed: 15.12.2017). (In Russ)]
12. Giacino J.T., Whyte J., Bagiella E., et al. Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366(9): 819–826. doi: 10.1056/NEJMoa1102609.
13. Wang T., Huang X.J., Van K.C., et al. Amantadine improves cognitive outcome and increases neuronal survival after fluid percussion traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma*. 2014; 31(4): 370–377. doi: 10.1089/neu.2013.2917.

Поступила 31.12.2017