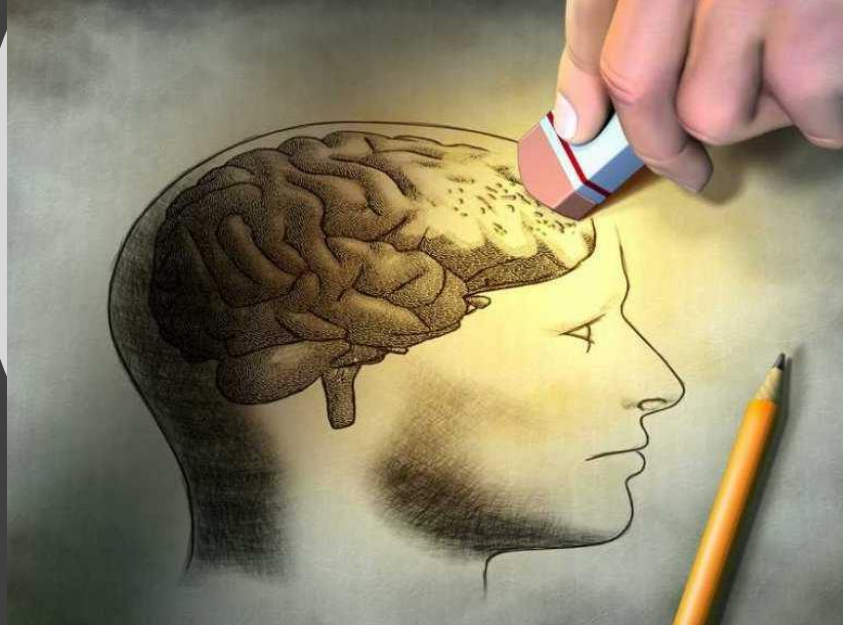




ROLA AMANTADYNY W NEUROPROTEKCJI

**ZEBRANIE NAUKOWO-SZKOLENIOWE PTAIT
KATOWICE 21.01.2019**

Hanna Misiótek
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii w Zabrze
SUM Katowice



Zaburzenia przytomności

Jakościowe zaburzenia przytomności

kora i ośr.podkorowe

delirium (majaczenie)

zniekształcenia procesów poznawczych:

- percepcji,
- pamięci,
- zdolności uczenia się,
- myślenia,
- orientacji,
- uwagi,
- języka,

towarzyszące objawy wytwórcze:

- ☐ omamy
- ☐ urojenia

Ilościowe zaburzenia przytomności

Nagły lub narastający deficyt energetyczny Tworu Siatkowego

- ❖ przyczyny pierwotnie mózgowe (udar, krwotok mózgowy, uraz czaszkowo-mózgowy, guz)
- ❖ przyczyny pozamózgową (zaburzenia układu krążenia, wodno-elektrolitowe, hormonalne, odpornościowe).

Kliniczne stadia (głębokość) zaburzeń przytomności

- ☐ senność patologiczna (somnolentia);
- ☐ patologiczny sen głęboki (sopor);
- ☐ śpiączka (coma).

Różnicowanie z

- zespół zamknięcia;
- katatonia;
- katapleksja;

Twór siatkowaty-centralny ośrodek przytomności i napędu

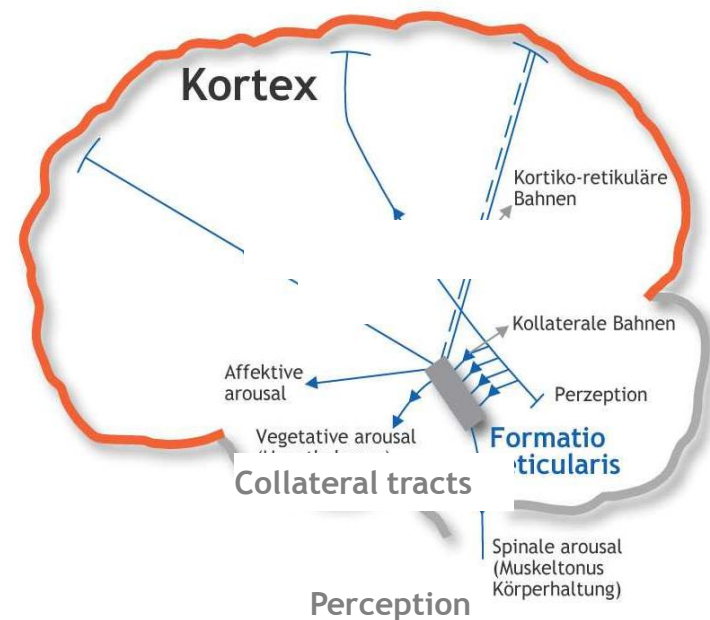
TS pobudzający powoduje

- przebudzenie ze snu,
- podtrzymanie czuwania,
- skupienie uwagi,
- stan czujności,
- poprawność kojarzenia

*W śmiertelnym zagrożeniu,
TS powoduje pojawienie się
obrazu całego życia w ułamkach
sec.*

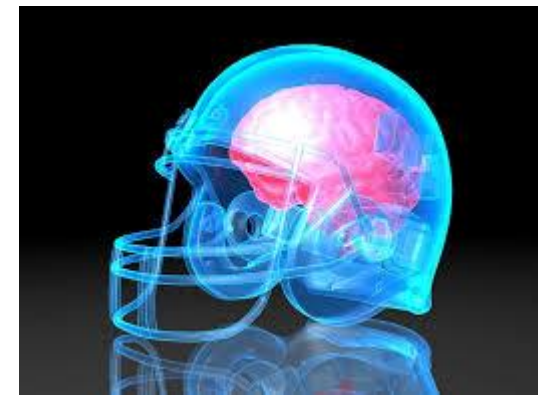
Część hamująca TS osłabia

- siłę bodźców i reakcje organizmu na ich działanie.



Pobudzający wpływ na stan czuwania	Hamujący wpływ na stan czuwania
Układ katecholaminergiczny	Układ serotoninergetyczny
Układ cholinergiczny	Układ GABA-ergiczny
	Układ glutaminergiczny

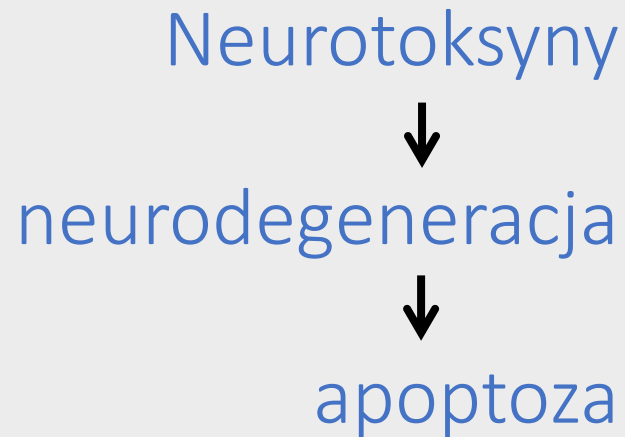
Neuroprotekcja



Optymalne warunki ukrwienia i utlenowania oraz odżywienia mózgu

- zapewnienie prawidłowej wentylacji i przepływu mózgowego
- dążenie do obniżenia metabolizmu w mózgu (wychładzanie? normotermia?)
- wczesne wykrywanie i eliminacja zagrożeń (obrzęk i kwasica)
- **farmakoterapia**





Endogenne neurotoksyny

- Beta amyloid
- Wolne rodniki tlenowe
- **Glutaminian = neurotransmitter pobudzający**
(postsynaptyczny)

zwiększa napływ jonów Ca do komórki

↓
dewastacja

↓
apoptoza neuronu

↓
ekscytotoksyczność!!!

Glutaminian ???

- Wyosobniony z glutenu (mąka pszenna) w 1866r
- Brązowy proszek po odparowaniu dashi (bulion z alg) 1909 r
- Charakterystyczny, piąty podstawowy smak, rosołu (umami)
- Receptory umami na języku (glutaminowe), nasilenie odczuwania smaku potraw (glutaminian sodu przyprawa kuchni chińskiej)
- Glutaminian powoduje zespół „ chińskiej restauracji” (poty, bóle w klatce, zaczerwienienie twarzy, ból głowy, drętwienie warg i obrzęk twarzy)
- Glutaminian, asparaginian, cysteinian- aminokwasy pobudzające OUN, neurotransmitery 1956 r (Krebs)
- NMDA (N-metylo-D -asparaginian) najsilniej działający analog glutaminianu



GLUTAMINIAN

Fizjologiczny agonista receptorów NMDA

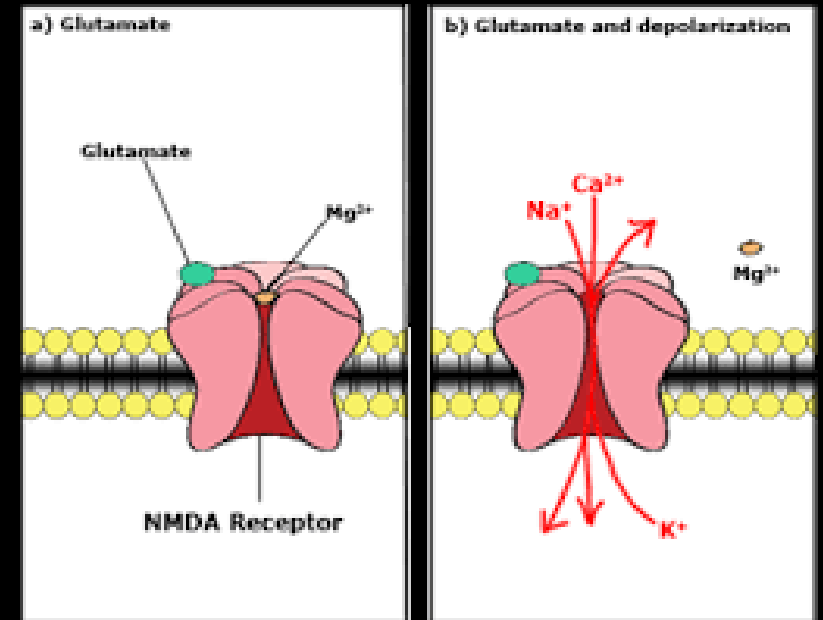
**Badania eksperymentalne sugerują, że
glutaminian odgrywa kluczową rolę
w niedokrwinnym uszkodzeniu mózgu.**

Receptory NMDA

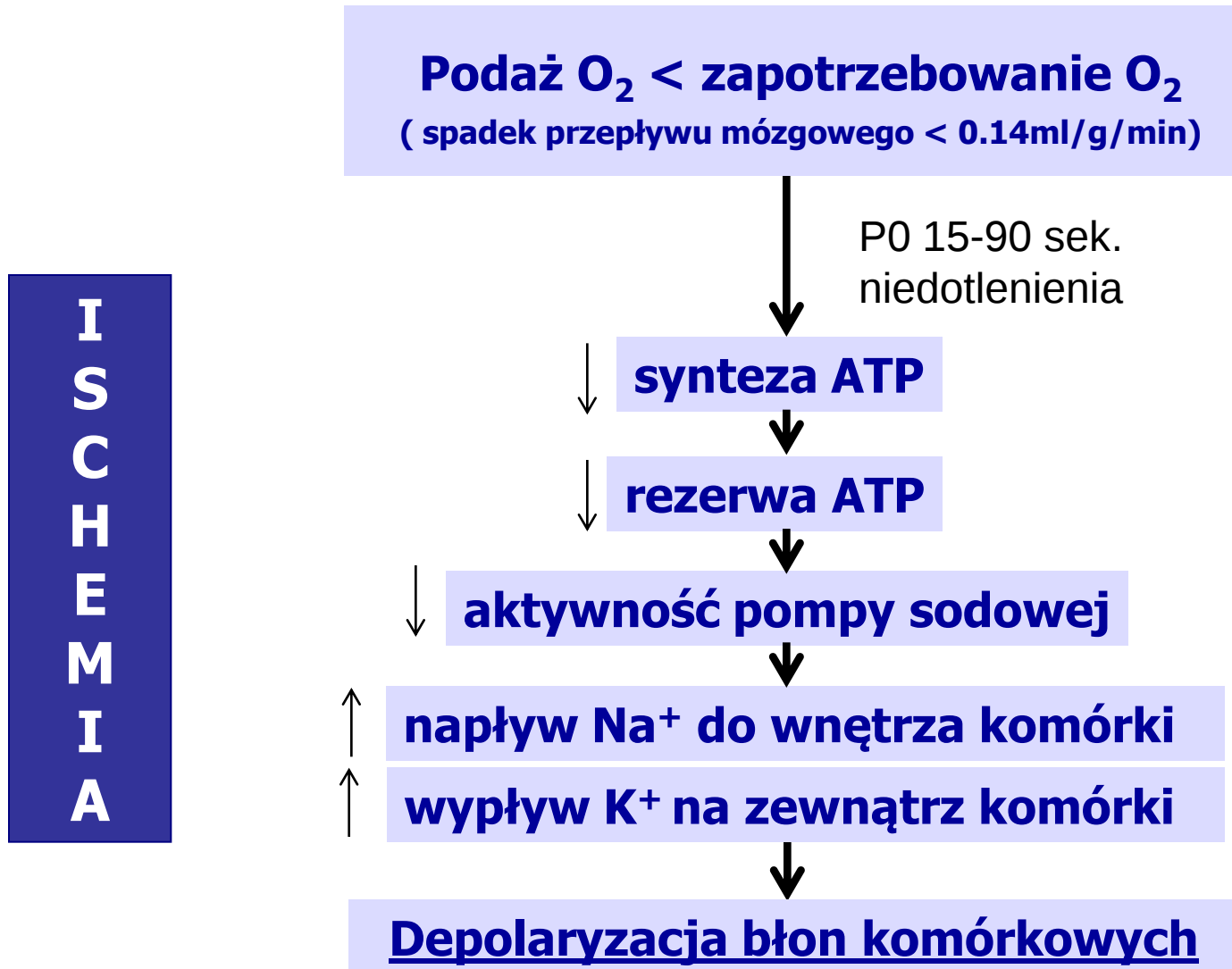
2 typy receptorów dla glutaminianu:

NMDA i nie-NMDA (AMPA)

- Rec NMDA -kanały jonowe dla transportu Na i K z wysoką przepuszczalnością dla Ca
- otwarcie kanału dla Ca oraz usunięcie jonu Mg ze światła kanału receptora (depolaryzacja)
- Stymulacja postsynaptyczna rec NMDA **ekscytotoksyczność**
- stymulacja synaptyczna rec NMDA regulacja różnych funkcji (pamięć, uczenie się)

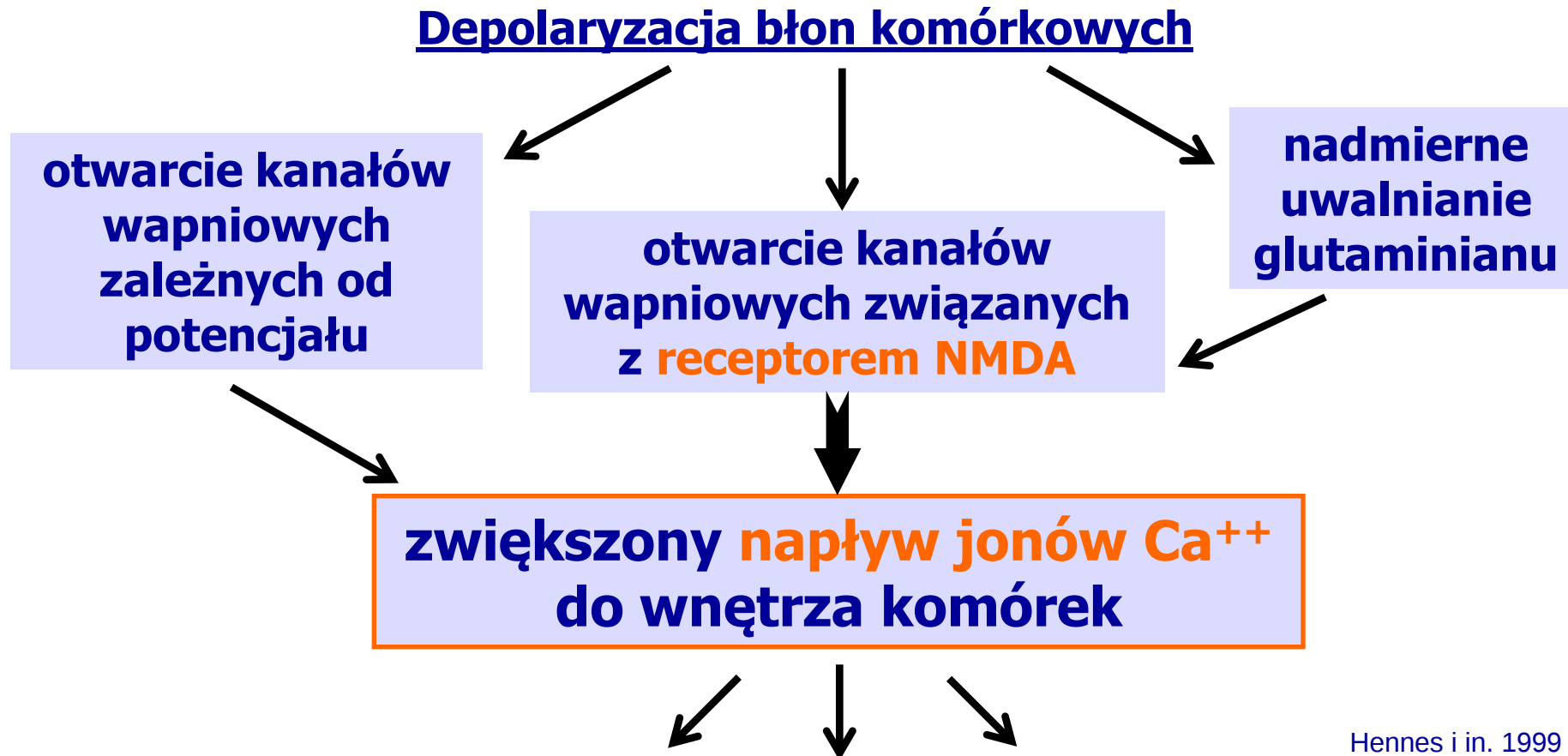


ZABURZENIA BIOCHEMICZNE PODCZAS NIEDOKRWIENIA I REPERFUZJI



ZABURZENIA BIOCHEMICZNE PODCZAS NIEDOKRWIENIA I REPERFUZJI – cd.

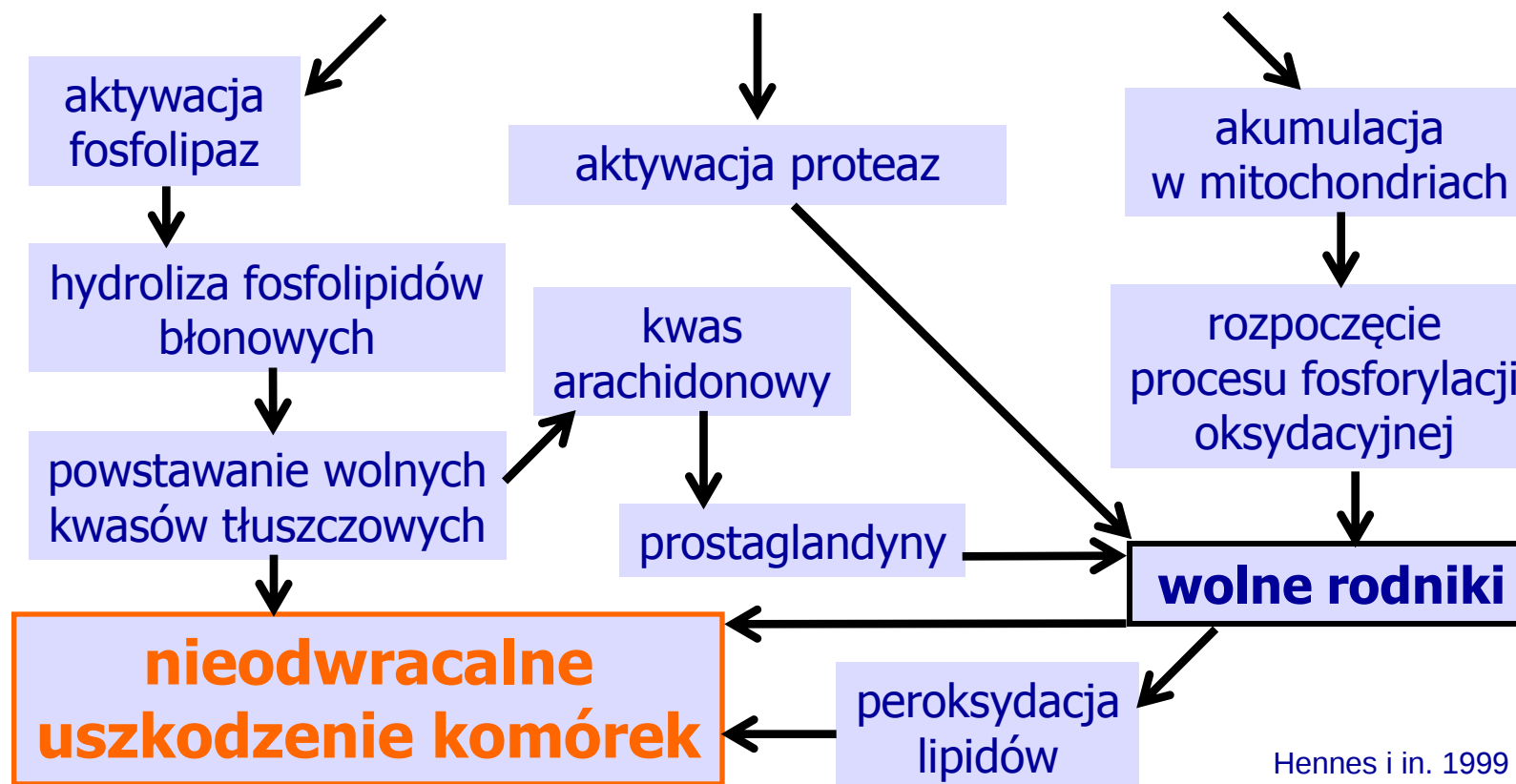
Po 3-5 min całkowita utrata potencjału błonowego



ZABURZENIA BIOCHEMICZNE PODCZAS NIEDOKRWIENIA I REPERFUZJI

– cd.

zwiększony napływ jonów Ca^{++} do komórek



EKSCYTOTOKSYCZNOŚĆ

długotrwała,
silna
stymulacja
receptora NMDA

glutaminianem!!!

- Niedotlenienie mózgu-masywny wyrzut glutaminianu z zakończeń presynaptycznych.
- Stężenie glutaminianu w przestrzeni pozakomórkowej rośnie i staje się toksyczne.

CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

Nadreaktywność rec. NMDA (ekscytotoksyczność)

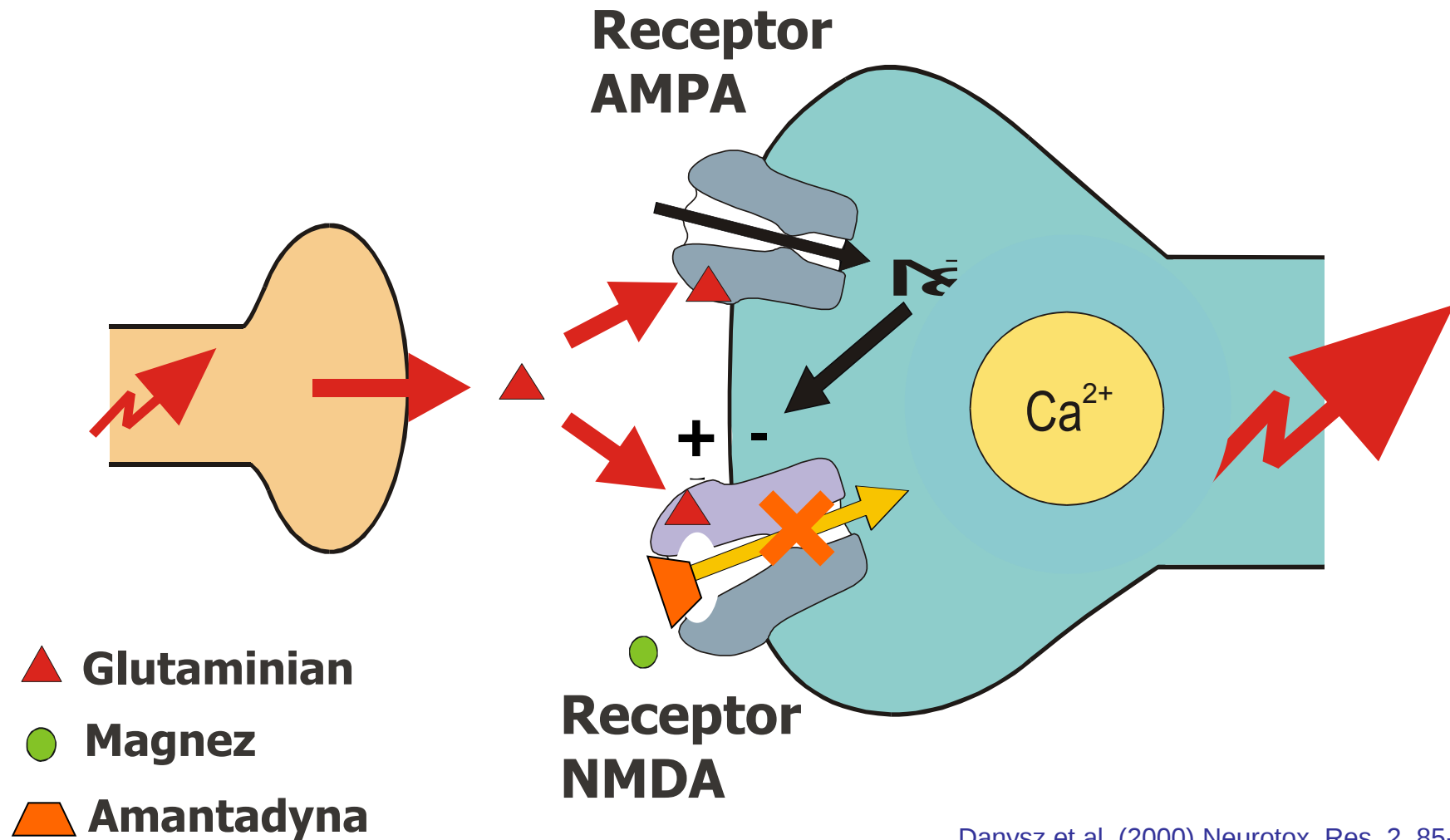
- ostre: udar, krwotok, uraz
- przewlekłe: ch. Parkinsona , ch. Alzheimera ch. Huntingtona, SLA, SM, choroby prionowe, glejaki

Zaburzenie funkcji rec NMDA : zmiany plastyczności synaptycznej
OUN : ból neuropatyczny, schizofrenia, uzależnienia

Leki modulujące rec. NMDA

- Felbamat- p/ padaczkowy
- Ryluzol –leczenie SLA
- Memantyna– leczenie ch Alzheimera
- **Amantadyna**
 - leczenie p/wirusowe grypa, obecnie oporność, przypadkowe odkrycie skuteczności u chorej z Parkinsonem(1968),
 - zmniejszenie objawów ubocznych stosowania L-dopy w ch. Parkinsona (zaburzenia kontroli impulsów)
 - **poprawa powrotu świadomości u chorych w stanie wegetatywnym i w stanie minimalnej świadomości w wyniku niedotlenienia(Giacino)**

RECEPTOR NMDA



Brak badań dotyczących interwencji terapeutycznych, które w istotny sposób zmieniałyby stan chorych po ciężkim urazie czaszkowo—mózgowym
Powód: trudna obiektywizacja wyników

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury

Joseph T. Giacino, Ph.D., John Whyte, M.D., Ph.D., Emilia Bagiella, Ph.D.,

Amantadyna skutecznie przyspiesza tempo powrotu do zdrowia podczas rehabilitacji u pacjentów z pourazowymi zaburzeniami świadomości. (DRS skala Niepełnosprawności)

Zastosowanie amantadyny wiąże się z szybszym powrotem funkcji poznawczych w badanej grupie chorych.

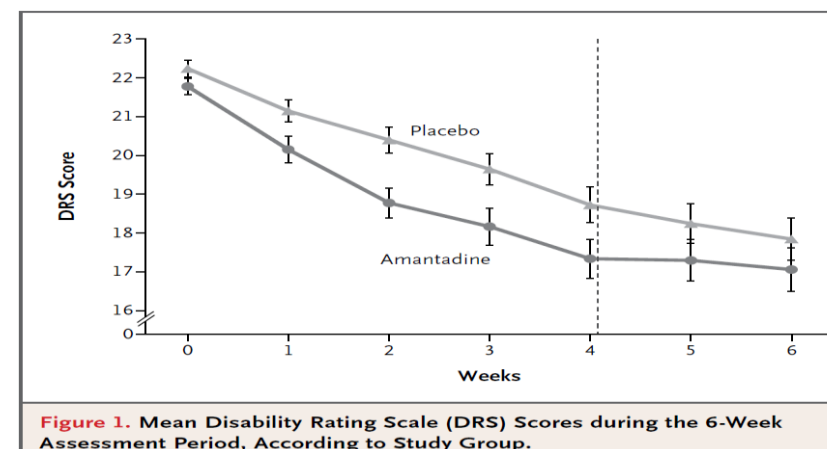
pierwsze badanie, w którym w sposób obiektywny wykazano skuteczność stosowania amantadyny w tej grupie chorych,

Znamienna poprawa w grupie leczonej amantadyną ($p = 0,007$),

Głównymi elementami poprawy były

- utrzymywanie uwagi,
- rozpoznawanie i funkcjonalne użycie przedmiotów
- werbalizacja,
- logiczne odpowiedzi typu tak–nie.

Nie zanotowano istotnych różnic w zakresie działań niepożądanych między lekiem a placebo



Wlew dożylny siarczanu amantadyny w leczeniu zaburzeń świadomości i napędu

J.Jörg, H. Rindendahl, W Ischebeck, J. Lambert-Baumann

Doświadczenia kliniczne z 42 ośrodków

Nervenheilkunde nr.9; 2000 r.

Wlew dożylny siarczanu amantadyny w leczeniu zaburzeń świadomości i napędu

Grupa badana

316 pacjentów w wieku 17 – 95 lat

Rozpoznanie

Zaburzenia świadomości i napędu w przebiegu incydentów naczyniowych oraz urazów mózgu

Leczenie

Wlew dożylny siarczanu amantadyny
w dawce 50-900 mg/d (średnio 200 mg/d) przez okres 7-14 dni

Czas trwania badania

10 miesięcy

Wlew dożylny siarczanu amantadyny w leczeniu zaburzeń świadomości i napędu

Pierwotne przyczyny zaburzeń świadomości i napędu

Przyczyna wyjściowa	Liczba pacjentów (%)
Udar	152 (48,1%)
Wieloogniskowe zmiany niedokrwienne	49 (15,6%)
Uraz OUN	39 (12,3%)
Krwotok podpajęczynówkowy	22 (7,0%)
Inne	121 (38,3%)

Wlew dożylny siarczanu amantadyny w leczeniu zaburzeń świadomości i napędu

Oceny skuteczności leczenia dokonano na podstawie:

- **Skali FIM** (Functional Independence Measure)
Ocena zdolności pacjenta do samodzielnego funkcjonowania i niezależności od pomocy osób innych
- **Skali WVAR** (Wuppertal Vigilance and Drive Disorder Rating)
Ocena stanu świadomości i napędu
- **Skali CGI** (Clinical Global Impression)
Ocena ogólnego stanu klinicznego pacjenta

Wlew dożylny siarczanu amantadyny w leczeniu zaburzeń świadomości i napędu

Całkowity efekt terapeutyczny – ocena w skali CGI III

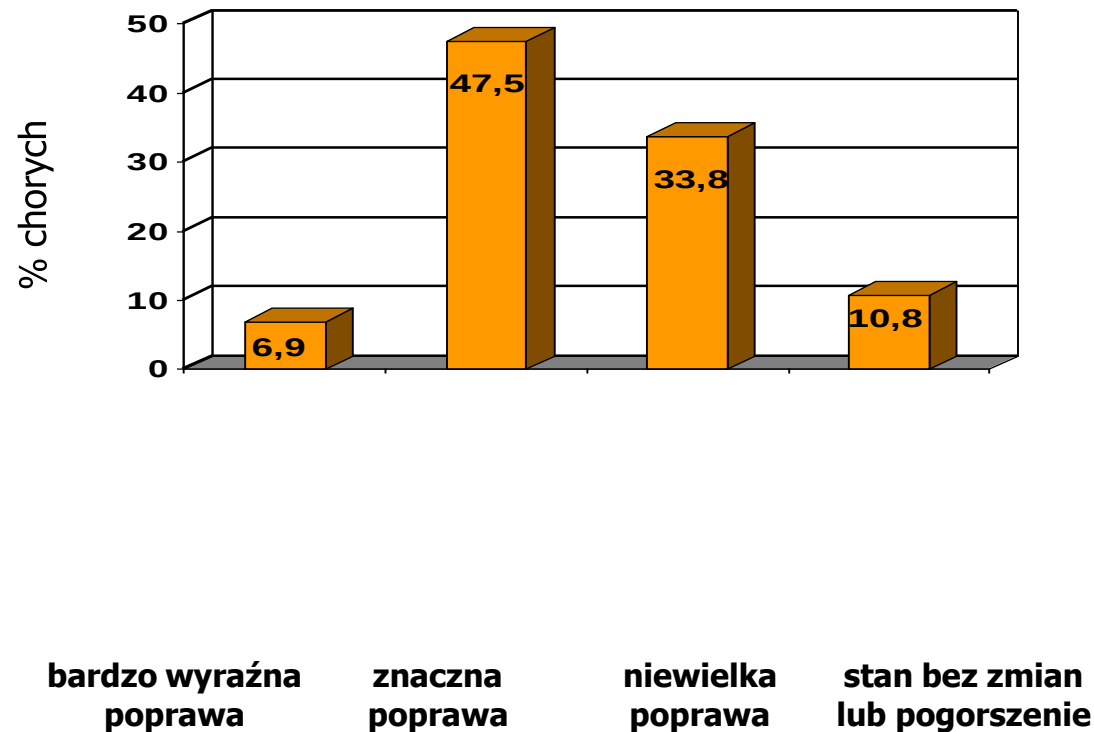


Tabela 2. Choroby będące przyczynami uszkodzenia mózgu

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

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 ± 1,25	11,46 ± 3,21
Grupa K	4,82 ± 2,11	8,76 ± 4,21

OIT – oddział intensywnej terapii

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.

Dożylne 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

Oddział intensywnej terapii-
szczególni pacjenci, trudna terapia

ORIGINAL ARTICLE

Effects of the 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)

M. F. KRAUS¹, G. S. SMITH², M. BUTTERS³, A. J. DONNELL¹, E. DIXON⁴,
C. YILONG², & D. MARION⁵

Chronic TBI 477

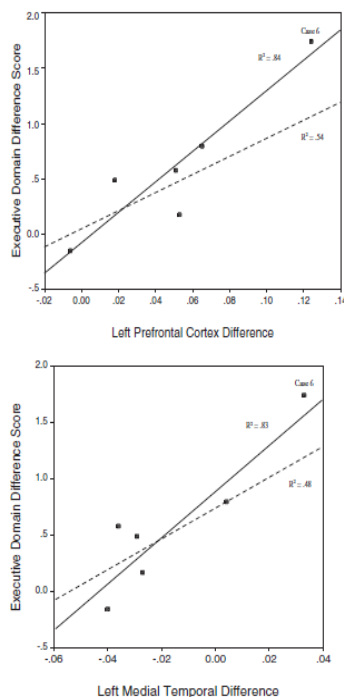


Figure 2. Relationship between executive domain improvement and change in resting glucose metabolism, — represents $n=6$, --- represents $n=5$ without case #6.

Przed leczeniem (hipoperfuzja lub hipometabolizm w PET)

Wpływ 12-tyg leczenia AMH na funkcje poznawcze i mózgowy metabolizm glukozy

Leczenie AMH poprawiło funkcje kognitywne i wiązało się ze zwiększonym metabolizmem glukozy w korze przedczołowej.

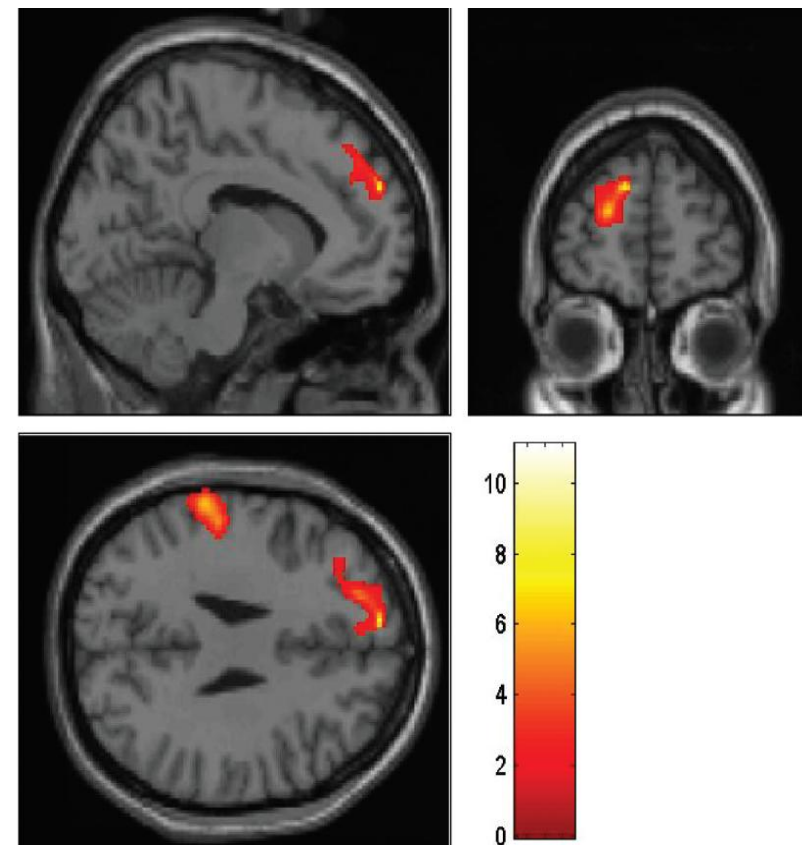


Figure 1. Regions of significantly increased metabolic activity following amantadine treatment superimposed on a MR template in sagittal, coronal and axial planes ($t > 2.98$, $p < 0.001$).



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation



Clinical paper

Methylphenidate and amantadine to stimulate reawakening in comatose patients resuscitated from cardiac arrest[☆]

Joshua C. Reynolds^{*}, Jon C. Rittenberger, Clifton W. Callaway

Department of Emergency Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, United States

Autorzy podsumowując z ostrożnością swoje wyniki, stwierdzili iż mogą one przemawiać za zasadnością stosowania AMT u pacjentów w śpiączce po NZK. Konieczne jest jednak przeprowadzenie badań prospektywnych





Uszkodzenie OUN- możliwości współczesnej farmakoterapii

Neuroprotekcja

(ochrona zagrożonych komórek OUN przed uszkodzeniem),

- antagoniści receptorów NMDA **amantadyna** lub memantyna

Neuroregeneracja

wspomaganie regeneracji/odbudowy uszkodzonych komórek

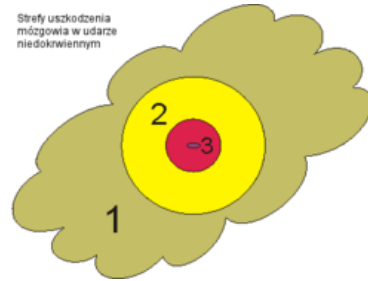
- **celebrolizyna**

Amantadyna -zastosowanie



Ostre uszkodzenie OUN w wyniku:

- Niedokrwienia
- Krwotoku
- Urazu
- Hipoglikemii
- Stanu po NZK



Przewlekłe choroby neurodegeneracyjne

- Płásawica Huntingtona
- Ch. Parkinsona
- Neuralgia popółpaścowa
- „stany zaburzeń świadomości”

Jak najszybsze zastosowanie w okresie największego wzrostu stężenia glutaminianu w przestrzeni pozakomórkowej

Poprawa funkcji i zmniejszenie obszaru strefy penumbry

Ból a sensytyzacja?!

1. ketamina
2. Amantadyna
3. Memantyna
4. Amitryptylina
5. Karbamazepina
6. Siarczan magnezu
7. Dekstrometorfan
8. Kwas fosfonowy

ANTY-NMDA

*Nie znosi bólu ostrego,
ale działa w bólu
zapalnym i neuropatycznym*

SENSYTYZACJA OŚRODKOWA

Dlaczego tak ubogie piśmiennictwo?

[Send to](#)

Search results

Items: 1 to 20 of 52

•Showing results for ***amantadine intensive care***. Your search for *amantadyna intensine care* retrieved no results.
Select item 298662621.

[Highly sensitive visual detection of **amantadine** residues in poultry at the ppb level: A colorimetric immunoassay based on a Fenton reaction and gold nanoparticles aggregation.](#)

Yu W, Zhang T, Ma M, Chen C, Liang X, Wen K, Wang Z, Shen J.

Anal Chim Acta. 2018 Oct 16;1027:130-136. doi: 10.1016/j.aca.2018.04.035. Epub 2018 Apr 18.

[Neurostimulant prescribing patterns in children admitted to the ICU after traumatic brain injury.](#)

Morrison AM, Houtrow A, Zullo J, Kochanek PM, Vetterly C, Fink EL.

J Neurotrauma. 2018 May 14. doi: 10.1089/neu.2017.5575. [Epub ahead of print]

[Amantadine in Chinese 'Cold and Flu' tablets: the cause of psychosis in a healthy man.](#)

Turbayne AKB, Xu TT, Swaminathan A.

Intern Med J. 2018 May;48(5):601-602. doi: 10.1111/imj.13780. No abstract available.

[Operation Brain Trauma Therapy: 2016 Update.](#)

Kochanek PM, Bramlett HM, Dixon CE, Dietrich WD, Mondello S, Wang KKW, Hayes RL, Lafrenaye A, Povlishock JT, Tortella FC, Poloyac SM, Empey P, Shear DA.

Mil Med. 2018 Mar 1;183(suppl_1):303-312. doi: 10.1093/milmed/usx184.

[Evidence for the Efficacy of Systemic Opioid-Sparing Analgesics in Pediatric Surgical Populations: A Systematic Review.](#)



*Należy wykorzystać każdą możliwość
zastosowania terapii dającej nadzieję
na większą skuteczność leczenia
uszkodzenia mózgu*

Stephen Hawking

