



УДК 615.036.8; 616.036.8

Горанский Ю.И., Добровольский В.В., Хубетова И.В.
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Goranskyi Yu., Dobrovolskyi V., Hubetova I.
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Эффективность оригинального амантадина сульфата в комплексном лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта*

The effectiveness of the original amantadine sulfate
in the complex treatment of patients with ischemic stroke
in the acute period

Резюме

Цель – определить эффективность оригинального амантадина сульфата инфузии (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА) в суточной дозе 200 мг внутривенно в течение 5 дней терапии в комплексном лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 63 пациента в остром периоде ишемического инсульта. Все пациенты основной и контрольной групп получали стандартное лечение в соответствии с клиническим протоколом, приказ МЗ Украины от 03.08.2012, № 602. Пациентам основной группы (n=31) на фоне базисного лечения дополнительно был назначен амантадина сульфат (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА) внутривенно капельно в суточной дозе 200 мг в течение 5 дней. Пациентам контрольной группы (n=30) амантадина сульфат не назначался. Оценку по шкалам ком Глазго, NIHSS выполняли в 1-е, 3-и, 5-е сутки заболевания.

Результаты. Одновременное со стандартным лечением внутривенное введение амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА) положительно влияет на регресс очаговой неврологической симптоматики по шкалам NIHSS у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, позволяет увеличить долю пациентов в сознании или легкой степени его нарушения по шкале Глазго, т.е. вызывать более раннее «пробуждение» в остром периоде ишемического инсульта.

Выводы. Эффективность амантадина сульфата при ишемическом инсульте, вероятно, связана с его политропным действием, направленным не только на улучшение уровня сознания (коррекция нейромедиаторной недостаточности), но и нейропротективное действие.

Ключевые слова: инсульт, амантадина сульфат.

* На правах рекламы.

Abstract

Objective – to determine the effectiveness of the original amantadine sulfate infusion (PK-MERZ®, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA) at a daily dose of 200 mg intravenously for 5 days of therapy in treatment of patients with acute ischemic stroke.

Materials and methods. The study involved 63 patients with acute ischemic stroke. All patients and control group, received standard treatment in accordance with the clinical protocol order Ministry of Health of Ukraine from 03.08.2012, the number 602. Patients of the main group (n=33) on the back of the base treatment was additionally appointed as amantadine sulfate (PK-MERZ®, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA) intravenously in a daily dose of 200 mg for 5 days. Patients in the control group (n=30) – amantadine sulfate was not prescribed. Assessment by GCS, NIHSS was performed in the 1-st, 3-rd, 5-th day of the disease.

Results. Simultaneous with the standard treatment of intravenous administration of amantadine sulfate (PK-MERZ®, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA) has a positive effect on the regression of focal neurological symptoms by NIHSS score in patients with acute ischemic stroke, increases the proportion of patients in the minds of his or mild violation of Glasgow scale, i.e. cause earlier "awakening" in acute ischemic stroke.

Conclusions. The effectiveness of amantadine sulfate in ischemic stroke is probably related to its polytrophic action aimed not only at improving the level of consciousness (correction of neurotransmitter deficiency), and neuroprotective effects.

Keywords: stroke, amantadine sulfate.

■ ВВЕДЕНИЕ

Повреждения мозга сосудистого происхождения являются одной из наиболее значимых проблем современной медицины. Актуальность обусловлена высокими показателями инвалидизации, прежде всего среди лиц трудоспособного возраста [1].

Наряду с совершенствованием организационных мероприятий ведения инсульта на госпитальном этапе, внедрением тромболитической терапии в рутинную клиническую практику лечения острого ишемического инсульта в последние десятилетия интенсивно разрабатываются методы медикаментозной защиты нейронов и восстановления функции пораженной ткани мозга. Проводится постоянный поиск лекарственных средств, способных прерывать патологические процессы, запускаемые ишемией/реперфузией.

Большой интерес представляет оригинальный амантадина сульфат, механизм действия которого направлен на блокаду как дофаминовых, так и NMDA-рецепторов, играющих важную роль в индукции ишемического каскада. Это дает теоретическое основание возможности нейропротективного действия этого препарата при ишемических поражениях мозга [2].

Исследование Румянцевой С.А. и соавт. показало целесообразность включения оригинального амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА) в программу терапии в виде инфузионного раствора в суточной дозе 400 мг внутривенно капельно в течение 5 суток от момента поступления пациента в стационар. Динамика неврологического



дефицита отмечалась уже с первых дней лечения. А нарастание суммарной мощности спектра электроэнцефалографии за счет активации частот альфа-диапазона сопровождалось активацией состояния сознания до более высокого уровня [3].

Кривонос О.В. и соавт. применяли оригинальный амантадина сульфат (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА) инфузионно в суточной дозе 200 мг у пациентов с инсультом легкой и средней тяжести в течение 10 дней. На фоне лечения неврологический дефицит по шкале NIHSS уменьшился на 39,1% (в контрольной – на 24,4%), через 3 месяца после инсульта регресс был на 58,7% (соответственно 41,8% в контрольной группе) [4].

Представляет большой интерес исследование Белкина А.А. и соавт. при вегетативном состоянии (апатическом синдроме) по изучению эффективности ПК-МЕРЦ® для восстановления сознания при нейрореанимационной реабилитации у пациентов с тяжелой церебральной недостаточностью вследствие различных причин: черепно-мозговая травма, постгипоксическая энцефалопатия, инсульт. Оригинальный амантадина сульфат применялся в первые 3 дня по 400 мг внутривенно капельно, затем с 4-го по 10-й день *per os* (через зонд) 400 мг в сутки), с 11-го по 28-й день 200 мг в сутки. Отмечалось улучшение не только клинического состояния, но и нейрофизиологических показателей и уровня сознания уже к 3-м суткам [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение эффективности оригинального амантадина сульфата инфузии (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА) в суточной дозе 200 мг внутривенно в течение 5 дней терапии в комплексном лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 63 пациента Одесской областной клинической больницы в остром периоде ишемического инсульта (табл. 1).

Критериями включения пациентов в исследование были:

- возраст не старше 85 лет;
- внезапное возникновение очаговых неврологических симптомов, характерных для поражения как каротидного, так и вертебробазилярного бассейнов кровоснабжения головного мозга, длительностью более 24 ч;
- исключенный геморрагический характер инсульта на КТ;
- впервые диагностированный ишемический инсульт;
- отсутствие заболеваний, на счет которых можно было отнести данную клиническую экзакцербацию и появление неврологической симптоматики.

Критериями исключения были:

- наличие ранее перенесенного инсульта в анамнезе;
- уровень нарушения сознания по шкале Глазго менее 7 баллов;
- длительность неврологических очаговых симптомов менее 24 ч;
- онкологические заболевания.

Диагноз ишемического инсульта устанавливался по общепринятой методике на основании анализа клинической картины, данных анам-

неза и дополнительных методов обследования (инструментальных (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи), лабораторных).

Неврологический статус оценивался: по шкале ком Глазго (Glasgow Coma Scale, по Teasdale G.M., Jennett B., 1974), шкале NIHSS (Шкала инсульта Национального института здоровья США, Brott T. et al., 1989) при поступлении и далее на 3-й, 5-й день лечения.

Все пациенты основной (n=33) и контрольной групп (n=30) получали стандартное лечение (поддержка дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, коррекция артериальной гипертензии и гипергликемии, инфузионная терапия), тромболитическая или антикоагулянтная терапия, лечение отека мозга, симптоматическая терапия (в соответствии с клиническим протоколом, приказ МЗ Украины от 03.08.2012, № 602).

В основной группе (n=33) на фоне базисного лечения дополнительно был назначен оригинальный амантадина сульфат (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА) в виде инфузии (200 мг действующего вещества) внутривенно капельно в суточной дозе 200 мг в течение 5 дней. В контрольной группе амантадина сульфат не назначался. Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов проводимого лечения в исследуемой и контрольной группах отмечались положительная динамика в восстановлении сознания, регресс очаговых неврологических симптомов.

По шкале комы Глазго исходный уровень сознания в группе пациентов, получавших стандартное лечение, был в среднем $9,8 \pm 1,6$ балла

Таблица 1
Основные демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, годы	68,7±5,5	69,5±5,2
Мужчины	33,3% (11)	40,0% (12)
Женщины	66,7% (22)	60,0% (18)
Гипертоническая болезнь	60,6% (20)	86,7% (26)
Мерцательная аритмия	42,4% (14)	50,0% (15)
Сахарный диабет	12,1% (4)	10% (3)
Гиперхолестеринемия	87,9% (29)	93,3% (28)
Подтип ишемического инсульта, согласно критериям TOAST (Adams H.P. et al., 1993)		
Кардиоэмболический	36,4% (12)	33,3% (10)
Атеротромботический	57,6% (19)	56,7% (17)
Лакунарный	6,1% (2)	10% (3)
Поражение каротидного бассейна	84,8% (28)	80% (24)
Поражение вертебрально-базиллярного бассейна	15,2% (5)	20% (6)
Шкала Глазго, баллы	9,7±1,3	9,8±1,6
Шкала NIHSS, баллы	10,2±1,6	10,2±1,1



Таблица 2
Динамика средних суммарных показателей по разным шкалам у пациентов

Время обследования после инсульта	Шкалы, баллы			
	Глазго		NIHSS	
	Основная n=33	Контрольная n=30	Основная n=33	Контрольная n=30
1-й день	9,7±1,3	9,8±1,6	10,2±1,4	10,2±1,1
3-й день	12,4±1,3*	11,2±1,0	6,6±1,4*	9,5±1,2
5-й день	14,1±0,8*	11,8±0,6*	6,1±0,8*	7,9±1,0*

Примечание: * – $p < 0,05$.

и к 5-му дню лечения достиг $11,8 \pm 0,6$ балла, что составляет 20,4%. В группе пациентов, получавших амантадина сульфат, был отмечен более выраженный рост уровня сознания на 3-й день лечения – с $9,7 \pm 1,3$ до $12,4 \pm 1,3$, что составляет 27,84%, и на 5-й день с $9,7 \pm 1,3$ до $14,1 \pm 0,8$, что составляет 45,4% (табл. 2).

Динамика неврологического дефицита в контрольной группе проявилась снижением общего балла по шкале NIHSS с $10,2 \pm 1,1$ до $7,9 \pm 1,0$ (22,5%), а в группе пациентов, получающих амантадина сульфат, с $10,2 \pm 1,4$ до $6,1 \pm 0,8$ (40,2%) (табл. 2).

В нашем исследовании не было зарегистрировано нежелательных явлений, побочных эффектов проводимого лечения.

Результаты нашего исследования показали положительную динамику регресса неврологического дефицита по шкале NIHSS, эффект более раннего «пробуждения», т.е. увеличение доли пациентов в сознании или легкой степени его нарушения по шкале Глазго, у пациентов основной группы начиная с 3-го дня исследования, получавших дополнительное лечение оригинальным препаратом амантадина сульфата инфузии (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмБХ и Ко. КГаА), в сравнении с контрольной группой пациентов.

Эффективность амантадина сульфата при ишемическом инсульте, вероятно, связана с его политропным действием, направленным не только на улучшение уровня сознания (коррекция нейромедиаторной недостаточности), но и нейропротективным действием (влияние на экспрессию белков раннего реагирования, играющих важную роль в индукции ишемического каскада) [6].

■ ВЫВОДЫ

1. Одновременное со стандартным лечением внутривенное введение амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмБХ и Ко. КГаА) в виде инфузии (200 мг действующего вещества) внутривенно капельно в суточной дозе 200 мг в течение 5 дней положительно влияет на регресс очаговой неврологической симптоматики по шкалам NIHSS у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.
2. Применение амантадина сульфата позволяет увеличить долю пациентов в сознании или легкой степени его нарушения по шкале Глазго, т.е. вызывать более раннее «пробуждение» в остром периоде ишемического инсульта.

3. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать к применению препарат ПК-МЕРЦ®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГАА, в составе комплексного лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта.
-

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Mishhenko T. (2013) E'ffektivnost' lecheniya mozgovogo insul'ta v ostrom periode [The effectiveness of treatment of stroke in the acute period]. *Novosti mediciny i farmacii*, no 5, p. 3.
2. Nikonov V., Savickaya I. (2012) Rol' antagonistov glutamatnyh receptorov (PK-Merc) v lechenii povrezhdenij mozga (obzor literatury) [The role of glutamate receptor antagonists (PK-Merz) in the treatment of brain injuries (review)]. *Zhurnal «Medicina neotlozhnyh sostoyanij»*, vol. 5, no 44, pp. 36–39.
3. Rumyancheva S., Bonevol'skaya N. (2006) Novye napravleniya v patogeneticheskoy terapii insul'ta [New directions in pathogenetic therapy of stroke]. *Atmosfera. Nervnye bolezni: zhurnal dlya prakticheskikh vrachej*, no 4, pp. 29–34.
4. Krivonos O., Amosova N., Smolenceva I. (2009) Primenenie antagonista glutamatnyh NMDA-receptorov PK-Merc v ostrom periode insul'ta [The use of glutamate antagonist PK-Merz NMDA receptors in the acute phase of stroke]. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, vol. 109, no 4, pp. 72–74.
5. Belkin A., Shhegolev A., Kondrat'ev A. (2004) PK-Merc pri vegetativnom statuse i «malom soznanii» [PK-Merz at vegetative status and "minor minds"]. *Intensivnaya terapiya*, no 1, pp. 15–19.
6. Kitaeva E., Bashirov F., Rizvanov A., Homyakov E., Halikov M., Gil'mullin F., Muginov R., Hasanova D., Islamov R. (2008) Vliyanie PK-Merc na immunoe'kspressiyu belka teplovogo shoka Hsp70 v nejronah kory bol'shogo mozga krys posle okklyuzii srednej mozgovoy arterii [Effect of PC-Merz on immunity expression of Nsp70 heat shock protein in neurons of the cerebral cortex of rats after middle cerebral artery occlusion]. *Morfologicheskie vedomosti*, no 1–2, pp. 66–72.

Поступила / Received: 22.04.2016

Контакты / Contacts: dr_dobrovol@ukr.net