



## The features of Amantadine use for severe traumatic brain injury at the Neurosurgery Intensive Care Unit of Lithuanian University of Health Sciences hospital Kaunas Clinics

*Justė Bučiūnaitė<sup>1</sup>, Karolina Dambrauskaitė<sup>1</sup>, Neringa Balčiūnienė<sup>3</sup>, Tomas Tamošutis<sup>3</sup>, Asta Krikščionaitienė<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medical academy, Faculty of Medicine, A. Mickevičiaus str. 9, LT 44307 Kaunas, Lithuania.

<sup>2</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Eivenių str. 4, LT 50161 Kaunas, Lithuania.

<sup>3</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Department of Intensive Care, Eivenių str. 2, LT 50009 Kaunas, Lithuania.

### Abstract

**Background:** Amantadine is a non-competitive antagonist of dopamine and NMDA receptors. Studies have shown amantadine's positive effect on the outcome of patients with reduced consciousness induced by traumatic brain injury. The aim of the study was to analyze the usage of amantadine in treating patients with traumatic brain injury in the Neurosurgery Intensive Care Unit (ICU).

### Materials and methods:

The retrospective analysis of the case histories of the patients with traumatic brain injury has been carried out at the Neurosurgery ICU of Lithuanian University of Health Sciences hospital Kaunas Clinics from 1<sup>st</sup> of January 2017 to 30<sup>th</sup> of June 2018. Patients were grouped according to the use of amantadine and compared by age, Glasgow Coma Scale (GCS), Glasgow Outcome Scale (GOS) score averages. The estimation of averages of trauma mechanism, localization, morphology, amantadine administration, duration of mechanical ventilation, types of surgeries, pupil reactions was made. Significance level:  $p < 0.05$ .

**Results:** The data from 79 case histories was analyzed. 29 patients administered amantadine. The mean age of group taking amantadine was 55.4 (16.4) years and 70.2 (15.1) of the other group. Amantadine group presented with lower GCS score on the site of accident, but had higher GOS score. Regression analysis indicates that GOS score is related to younger age (0.015).

**Conclusion:** Patients treated with amantadine were younger and had lower level of consciousness on the site of accident, though they showed greater level of recovery after the hospitalization. The key factor inducing better recovery was not the amantadine therapy, but younger age.

**Keywords:** traumatic brain injury, amantadine, level of consciousness.

## **Amantadino vartojimo ypatumai, gydant sunkią galvos traumą patyrusius pacientus Lietuvos sveikatos universiteto ligoninės Kauno klinikų neurochirurgijos intensyvosios terapijos skyriuje**

*Justė Bučiūnaitė<sup>1</sup>, Karolina Dambrauskaitė<sup>1</sup>, Neringa Balčiūnienė<sup>3</sup>, Tomas Tamošaitis<sup>3</sup>, Asta Krikščionaitienė<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija, medicinos fakultetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, Lietuva.*

<sup>2</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija, medicinos fakultetas, ekstremalios medicinos katedra, Eivenių g. 4, LT-50161 Kaunas, Lietuva.*

<sup>3</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija, medicinos fakultetas, intensyvosios terapijos klinika, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas, Lietuva.*

### **Santrauka**

**Tyrimo aktualumas:** Amantadino sulfatas yra nekonkurencinis dopamino ir NMDA receptorių antagonistas, kuris didina dopamino koncentraciją dryžuotajame kūne. Atliktuose tyrimuose aprašytas teigiamas amantadino poveikis pacientų išėjimams, esant sąmonės sutrikimui po galvos smegenų traumas. Tyrimo tikslas – įvertinti amantadino vartojimo ypatumus, gydant sunkią galvos traumą patyrusius pacientus neurochirurgijos intensyvosios terapijos skyriuje.

**Tyrimo objektas ir metodai:** Atlikta retrospektyvioji pacientų, nuo 2017 m. sausio 1 d. iki 2018 m. birželio 30 d. gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų neurochirurgijos intensyvosios terapijos skyriuje dėl sunkios galvos smegenų traumas, ligos istorijų analizė. Pacientai suskirstyti į gydytus ir negydytus amantadinu. Grupės lygintos pagal amžių, Glasgow komų skalės (GKS), Glasgow išiečių skalės (ang.GOS) balų vidurkius. Vertinti traumos mechanizmo, lokalizacijos, morfologijos, amantadino skyrimo, dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmės, operacijų tipų, vyzdžių reakcijos į šviesą, pacientų išiečių dažniai. Reikšmingumo lygmuo:  $p < 0,05$ .

**Rezultatai:** Tyrime nagrinėtos 79 ligos istorijos. Amantadinas skirtas 29 pacientams. Vartojusiųjų amantadiną amžiaus vidurkis buvo 55,4 metai (16,4), nevartojusiųjų 70,2 metai (15,1). Koreliacinė analizė parodė, jog didėjant pacientų amžiui GKS balų skaičius traumas įvykio vietoje didėja, tačiau GOS balų skaičius mažėja.

Amantadinu gydytųjų grupėje jaunesni pacientai buvo blogesnės sąmonės pagal GKS skalę traumas įvykio vietoje, tačiau turėjo geresnes išėjis vertinant pagal GOS nei grupė, kuriai amantadinas nebuvo skirtas. Regresijos koeficientas nurodo, kad pacientų išėjis pagal GOS priklausė ne nuo amantadino vartojimo (0,623), bet nuo amžiaus (0,015).

**Išvados:** Amantadinu gydyti jaunesni, sunkesnės būklės įvykio vietoje pacientai, tačiau išrašant iš ligoninės jų sąmonės būklė buvo geresnė. Geresnės pacientų išėjis buvo susijusios ne su amantadino vartojimu, bet jaunesniu amžiumi.

**Raktiniai žodžiai:** sunki galvos smegenų trauma, amantadinas, sąmonės būklė.

## Įvadas

Galvos smegenų trauma išlieka viena svarbiausių medicininių-socialinių problemų, nes yra viena pagrindinių gyventojų negalios ir mirties priežasčių (7, 9, 10). Galvos smegenų trauma gali sukelti ilgalaikių ar net visą gyvenimą trunkančių fizinių, emocinių, pažinimo, elgesio problemų. Galvos smegenų traumas sunkumas dažniausiai nustatomas remiantis Glasgow komų skale (GKS) ir skirtomas į lengvą (13–15 balų pagal GKS), vidutinio sunkumo (9–12 balų pagal GKS) ir sunkią (3–8 balai) (3,11). Esant vidutinio sunkumo ir sunkiai galvos smegenų traumai dažniausiai reikalinga neurochirurginė operacija ir gydymas intensyviosios terapijos skyriuje (1). Didžiąją dalį pacientų, patyrusių sunkią galvos smegenų traumą, sąmonės sutrikimas išlieka ilgesnį laiką. Maždaug 10–15 procentų tokių pacientų po intensyvaus gydymo sąmonės neatgauna, o pereina į vegetacinę būklę, kuriai esant nereaguoja į išorinius dirgiklius, tačiau išlieka kai kurie refleksai bei miego ir budrumo ciklai (4,5).

Pastebėta, kad galvos smegenų trauma sukelia nemažai neurohumoraliųjų pokyčių. Vienas iš jų – dopamino koncentracijos sumažėjimas (7,8). Susilpnėjusi dopaminerginės sistemos stimuliacija blogina neurologinę funkciją. Įrodyta, jog farmakologinis dopaminerginės sistemos stiprinimas gali gerinti neurologinę būklę (5,8). Amantadino sulfatas yra nekonkurencinis dopamino ir NMDA receptorių antagonistas, kuris didina dopamino koncentraciją dryžuotajame kūne, skatindamas dopamino išsiskyrimą ir blokuodamas reabsorbciją (7). Pastaraisiais metais šis citoprotekcinis preparatas kartu su kitais vaistais vartojamas po traumines vegetacinės būklės bei gilioje komoje esantiems pacientams (7). Remiantis atliktais tyrimais, amantadinas gali teigiamai paveikti daugelį antrinių patogenetinių veiksnių, darančių įtaką žmogaus smegenims po sužalojimo. Vaiste esančios neuroprotektinės molekulės mažina intensyvių smegenų audinių dirginimą, sukeltą glutamato bei aspartato (6).

Literatūroje yra aprašyta tyrimų, kurių metu buvo tiriamas amantadino sulfato poveikis pacientų išėjimams, išliekant sąmonės sutrikimui po galvos smegenų traumas (3, 5-8). Rezultatai parodė, jog anksti pradėtas gydymas amantadino sulfatu pagerina pacientų išėjimą po vidutinio sunkumo ar sunkios smegenų traumas (3, 5-8). Visgi, tyrimų rezultatai gana kontraversiški: taikomos skirtingos vaisto dozavimo schemos, įvairi gydymo trukmė, gydymas taikomas įvairaus amžiaus grupėms (3,5-8).

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės (LSMUL) Kauno klinikų (KK) neurochirurgijos intensyviosios terapijos skyriuje (NITS) amantadinas vartojamas daug metų, tačiau iki šiol nebuvo atlikta galvos smegenų traumą patyrusių pacientų amantadino vartojimo analizė.

Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti amantadino vartojimo ypatumus, gydant sunkią galvos smegenų traumą patyrusius pacientus neurochirurgijos intensyviosios terapijos skyriuje.

## Tyrimo objektas ir metodai

Gavus bioetikos komisijos leidimą atlikta retrospektyvioji pacientų, gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų neurochirurgijos intensyviosios terapijos skyriuje nuo 2017 m. sausio 1 d. iki 2018 birželio 30 d. ligos istorijų analizė.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai: pacientas patyrė sunkią (3-8 balų pagal GKS) nepenetruojančią galvos smegenų traumą, gydytas NITS ne trumpiau kaip 5 lovadienius, prieš traumą nebuvo gydytas slaugos ligoninėje, praeityje nesirgęs galvos smegenų insultu, anksčiau nepatyręs galvos smegenų traumas bei neturintis senų centrinės nervų sistemos pakitimų, po patirtos traumas nebuvo gaivinamas. Remiantis NITS pacientų registracijos sistema, tiriamuoju laikotarpiu NITS iš viso gydyti 227 galvos smegenų traumą patyrę pacientai. Atrankos kriterijus atitiko ir buvo išanalizuotos 79 NITS gydytų sunkią galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos istorijos. Tyrimo dalyvių atranka pateikta 1 paveiksle.

Analizuoti pacientų duomenys: amžius, lytis, gydymo įstaigoje praleisti lovadieniai, vyzdžių reakcija į šviesą, jų simetriškumas, smegenų strigimo požymiai stebimi kompiuterinėje tomogramoje (KT) bei GKS balų skaičius įvykio vietoje, skubios pagalbos skyriuje arba pirmoje gydymo įstaigoje iki intubacijos, stacionarizavimo į NITS metu, prieš skiriant amantadiną bei iškeliant iš NITS; amantadino (firminis pavadinimas „PK-Merz“, Merz Pharmaceuticals GmbH, Vokietija) skyrimo pradžios laikas, trukmė, dozė; dirbtinės plaučių ventilacijos (DPV) trukmė bei tracheostomos suformavimo laikas, vazopresorių skyrimas; amantadino (tabletėmis) skyrimas; pacientų išėitys išrašymo iš ligoninės metu (mirtis, nukreipimas į reabilitaciją, slaugos ligoninę, namus); Bartelio indeksas bei balai pagal Glasgow išėičių skalę išrašymo iš ligoninės metu.

Duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 20.0 programinį paketą. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydyti amantadinu ir negydyti. Grupės buvo lyginamos pagal amžiaus, GKS, GOS, Bartelio indekso balų, DPV trukmės, lovadienių skaičiaus vidurkius įvertinant standartinį nuokrypį ( $\sigma$ ). Vertinti amantadino, vazopresorių skyrimo, DPV taikymo, vyzdžių reakcijos į šviesą, tracheostomijos, smegenų strigimo požymių, pacientų išėičių dažniai absoliučiais skaičiais bei procentais. Statistiškai reikšmingiems skirtumams tarp grupių nustatyti buvo naudojami Chi-kvadrato ( $\chi^2$ ), Fišerio kriterijai. Požymių reikšmių vidurkiai buvo lyginami atliekant t-testą bei Mano-Vitnio U testus, o požymių tarpusavio priklausomybei vertinti atlikta koreliacinė analizė (Spirmeno koreliacijos koeficientas) bei daugianarė regresija. Reikšmingumo lygmuo  $p < 0,05$ .

## Rezultatai

Tyrime nagrinėtos 79 sunkią galvos smegenų traumą patyrusių pacientų ligos istorijos. Iš jų 46 (58,2%) vyrų ir 33 (41,8%) moterų. Amantadinas buvo skirtas 29 pacientams – 22 vyrams ir 7 moterims (1 Lentelė).

Ligoninių vartojusių amantadiną amžiaus vidurkis buvo 55,4 (16,4) metai, negavusių – 70,2 (15,1) metai. Vaistas vidutiniškai skirtas

9,5 (4,7) parą po traumos, gydyta 4,5 (1,7) dienų, paros dozė – 400 mg.

DPV pradžios laikas tarp gydytų ir negydytų amantadinu pacientų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau DPV trukmė skyrėsi – buvo atitinkamai 9 (3,2) ir 6 (3,6). Atliktų tracheostomijų skaičius tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (Lentelė 3), tačiau amantadino grupėje tracheostomos buvo suformuotos vėliau – vidutiniškai 8,9 (3,3) parą po traumos, nei amantadino nevartojusioje grupėje – 6,7 (3,9) parą po traumos (2 Lentelė).

Bartelio indeksas, vertintas išrašymo iš ligoninės metu, buvo statistiškai reikšmingai mažesnis gydytųjų amantadinu grupėje, tačiau jis buvo įvertintas tik nedidelei daliai visų sunkią galvos smegenų traumą patyrusių pacientų (14 iš 79) (2 Lentelė).

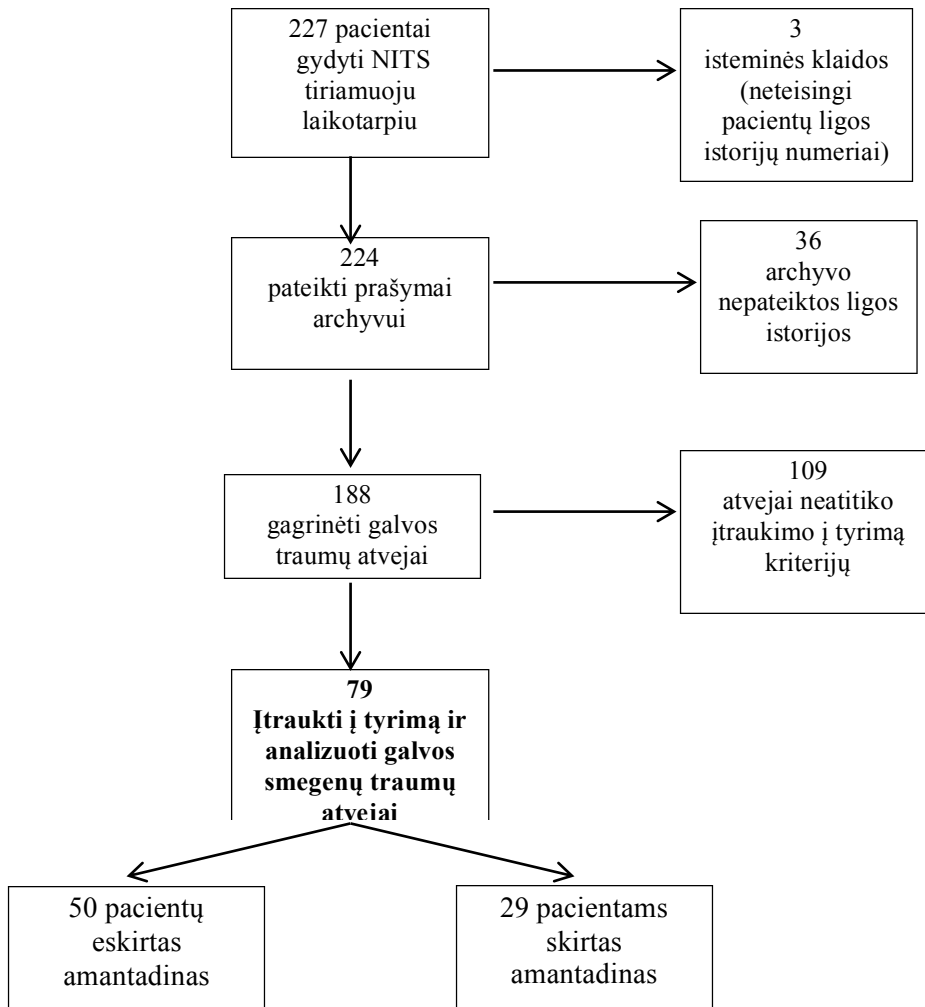
Įvertinus vazopresorių skyrimo, vyzdžių reakcijos į šviesą, anizokorijos, smegenų strigimo požymių, stebimų KT, dažnius statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta (3 Lentelė).

Nors amantadinu gydytų ir negydytų pacientų sąmonės būklė pagal GKS skubios pagalbos skyriuje statistiškai reikšmingai skyrėsi – 6,4 (4,2) ir 9,1 (4,3), iškeliant iš NITS nesiskyrė – 9,8 (3,5) ir 9,5 (4,7). Prieš gydymą amantadinu sąmonė pagal GKS vertinta 6,3 (2,2) balais, iškeliant iš NITS – 9,8 (3,5) balais. Amantadinu gydyti pacientai pagal GOS vertinti 2,4 (0,7) balais, negydyti – 2 (1,2) (Lentelė 2). Grupėje vartojusioje amantadiną buvo mažiau mirčių NITS bei galvos smegenų traumų (GST) skyriuje, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas nenustatytas (3 Lentelė).

Spirmeno koreliacijos koeficientas ( $\rho$ ) parodė, jog didėjant pacientų amžiui GKS balų skaičius traumos įvykio vietoje didėja ( $\rho=0,295$ ), tačiau GOS balų skaičius mažėja ( $\rho=-0,329$ ) (4 Lentelė).

Amantadinu gydytų pacientų grupėje jaunesni pacientai buvo blogesnės sąmonės pagal GKS skalę traumos įvykio vietoje, tačiau turėjo geresnes išėitis vertinant pagal GOS ( $\rho=-0,488$ ) nei pacientai, kuriems amantadinas nebuvo skirtas. (Lentelė 4) Vis dėlto, regresijos koeficientas parodė, kad pacientų išėitys pagal GOS susijusios ne su amantadino vartojimu (0,623), bet su amžiumi (0,015) (5 Lentelė).

**Paveikslas 1. Tyrimo dalyvių atranka**



Lentelė 1. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį.

Lytis	Gydymas amantadinu		Iš viso
	Taikytas	Netaikytas	
Vyrai	22 (75,9%)	24 (48,0%)	46 (58,2 %)
Moterys	7 (24,1%)	26 (52,0%)	33 (41,8 %)
Iš viso	29 (36,7%)	50 (63,3%)	79 (100%)

Lentelė 2. Grupių palyginimas pagal amžių, būklės sunkumą, taikytą gydymą ir išėitis.

	Amantadinas				p reikšmė
	Skirtas	N	Neskirtas	N	
Amžius (metai)	55,24 (16,4)	29	70,20 (15,1)	50	0,000
Lovadieniai NITS	13,07 (3,6)	29	13,42 (9,3)	50	0,845
Lovadieniai ligoninėje	41,62 (22,7)	29	28,42 (18,1)	50	0,006
Sąmonė įvykio vietoje (GKS balai)	8,57 (5,0)	29	10,62 (4,5)	50	0,099
Sąmonė SPS (GKS balai)	6,41 (4,2)	29	9,13 (4,3)	50	0,010
Sąmonė atvykus į NITS (GKS balai)	5,83 (3,0)	29	6,38 (3,1)	50	0,441
Sąmonė prieš pirmą amantadino dozę (GKS balai)	6,28 (2,2)	29	-	50	-
Sąmonė iškeliant iš NITS (GKS balai)	9,76 (3,5)	29	9,53 (4,7)	50	0,835
Išėitys (GOS balai)	2,41 (0,7)	29	2,02 (1,2)	50	0,102
DPV pradžia (paros po traumos)	1,34 (2,3)	29	2,34 (3,8)	44	0,213
DPV trukmė (paros)	8,97 (3,2)	29	5,95 (3,6)	44	0,000
Vazopresorių skyrimo trukmė (paros)	3,71 (2,9)	7	2,56 (1,9)	18	0,250
Atlikta tracheostomija (paros po traumos)	8,86 (3,3)	22	6,72 (3,9)	29	0,042
Bartelio indeksas (balai)	23,57 (8,0)	7	53,14 (19,8)	7	0,003

\*pastaba - vertinti reikšmių vidurkiai.

Lentelė 3. Būklės sunkumo ir išeičių palyginimas tarp grupių.

	Skirtas amantadinas	N	Neskirtas amantadinas	N	p reikšmė
Skirti vazopresoriai	7 (24,1%)	29	18 (36,0%)	50	0,275
Smegenų strigimo požymiai stebimi KT	3 (10,3%)	29	3 (6,0%)	50	0,482
Anizokorija	9 (31,0%)	29	19 (38,0%)	50	0,533
Sutrikusi vyzdžių reakcija į šviesą	7 (24,1%)	29	11 (22,0%)	50	0,827
Mirtis lignoninėje	0 (0,0%)	29	6 (12,0%)	50	0,052
Mirtis NITS	3 (10,3%)	29	13 (26,0%)	50	0,095
Atlikta tracheostomija	22 (75,9%)	29	29 (58%)	50	0,110

Lentelė 4. Amžiaus, būklės sunkumo, taikyto gydymo ir išeičių koreliacinė analizė.

	Amžius (metai)	Sąmonė įvykio vietoje (GKS balai)	Sąmonė SPS (GKS balai)	Išeitys (GOS balai)	Amantadinas (d.)	Amantadino skyrimas (para po traumas)
Amžius (metai)	1	0,036	0,095	-0,323**	-0,455**	-0,300
Sąmonė įvykio vietoje (GKS balai)	0,036	1	0,134	0,023	-0,059	0,568**
Sąmonė SPS (GKS balai)	0,095	0,134	1	-0,097	-0,116	0,625**
Išeitys (GOS balai)	-0,323**	0,023	-0,097	1	0,270*	-0,446*
Amantadinas (d.)	-0,455**	-0,059	-0,116	0,270*	1	-0,492**
Amantadino skyrimas (para po traumas)	-0,300	0,568**	0,625**	-0,446*	-0,492**	1

\* - Reikšmingumas kai  $p < 0,05$ \*\* - Reikšmingumas kai  $p < 0,01$

**Lentelė 5. Amžiaus ir gydymo amantadinu sąsaja su išėjimu pagal GOS (daugianarė regresija).**

	Nestandardizuotas koeficientas		Standartizuotas Koeficientas	t	p reikšmė
	B	Stand. paklaida	Beta		
<b>(Konstanta)</b>	3,279	0,526		6,238	0,000
<b>Amžius</b>	-0,018	0,007	-0,297	-2,485	0,015
<b>Amantadinas</b>	0,125	0,254	0,059	0,493	0,623
<b>R<sup>2</sup></b>	0,107				
<b>F</b>	4,548				

Priklausomas kintamasis: išėjimų balai pagal GOS.



## Diskusija

Tyrimo tikslas buvo įvertinti amantadino vartojimo ypatumus, gydant sunkią galvos smegenų traumą patyrusius pacientus neurochirurgijos intensyviosios terapijos skyriuje. Amantadino sulfatas skirtas šiek tiek daugiau nei trečdaliui visų dėl galvos smegenų traumos tiriamuoju laikotarpiu NITS gydytų pacientų, atitinkančių atrankos kriterijus, dažniau vyrams. Intraveninis amantadinas pacientams buvo skirtas trumpai – vidutiniškai 4,5 dienas. Jo vartojimas iš 29 gydytųjų intraveniniu amantadinu NITS geriamąja forma pratęstas tik 14 pacientų, iškėlus pacientą iš NITS. Iki šiol išlieka neaiški optimali amantadino vartojimo trukmė galvos smegenų traumą patyrusiems pacientams. Chelyapina su bendraautoriais (7) savo tyrime teigė, jog amantadinas pagerino išėitis, kai pacientai patyrę galvos smegenų traumą amantadiną vartojo 30-100 dienų, tuo tarpu Saniova su bendraautoriais (6) aprašo teigiamą amantadino poveikį pacientų išėitims, vaistą pavartojus vos 3 dienas.

Laiko intervalas tarp traumos įvykio ir amantadino skyrimo LSMU KK NITS pacientams buvo skirtingas (nuo 3 iki 20 dienų). Įvykus traumai galvos smegenyse prasideda antrinės pažeidimo procesai (6), todėl kituose tyrimuose reikėtų ištirti amantadino poveikį skirtinguose smegenų persitvarkymo bei atsikūrimo etapuose.

Amantadino dozė visiems pacientams buvo vienoda – 400 mg per parą. Dozė atitiko kitų autorių rekomenduojamą dozę (3,5-8), tačiau bendra dozė buvo maža dėl trumpo skyrimo laiko.

Nors amantadinu gydytų pacientų sąmonės būklė pagal GKS įvykio vietoje buvo blogesnė, DPV trukmė ilgesnė nei negydytų, gydytieji amantadinu išrašymo iš ligoninės metu buvo įvertinti aukštesniais GOS balais. Įvertinus amantadino poveikį skirtingo amžiaus žmonėms, statistinė analizė parodė, kad geresnėms pacientų išėitims įtakos turėjo ne pats amantadino skyrimas, bet jaunesnis pacientų amžius. Mūsų tyrimo duomenimis, amantadinas buvo skirtas jaunesniems pacientams. Tyrimai rodo, kad vyresnis

amžius susijęs su prastesnėmis pacientų išėitimis po galvos smegenų traumos (12,14,15). Amžius empiriškai naudojamas kaip prognostinis kintamasis daugelyje matematinių modelių, skirtų prognozuoti rezultatus po uždaros galvos traumos. (14) Vollmer ir bendraautorių teigimu amžius turi būti laikomas svarbiu galvos traumos prognozės veiksniu, nes jis nepriklauso nuo daugelio klinikinių veiksnių, turinčių įtakos paciento išėitims. Išvada aiškinama teiginiu, kad senėjimas susilpnina smegenų gebėjimą atsigausti po pažeidimo, nepriklausomai nuo etiologijos. (14,15) Senstant galvos smegenyse vyksta baltosios ir pilkosios medžiagų atrofija, sinapsių degeneracija, lėtėja kraujotaka bei vyksta įvairūs neurocheminiai pakitimai, mažinantys normalios galvos smegenų veiklos atsikūrimo tikimybę po traumos (2). Platus gydytųjų ir negydytųjų amantadinu amžiaus intervalas (21-79m.) yra tyrimo trūkumas, rezultatai galėtų būti patikimesni lyginant to paties amžiaus pacientus. Visgi, negalime paneigti ir amantadino veiksmingumo, nes kitų autorių atlikti tyrimai rodo, jog ne tik jaunesnis amžius, bet ir amantadino skyrimas gerina traumą patyrusių pacientų išėitis (3,5-8). Gafaar ir bendraautorių tyrimo duomenimis, pacientų, gydytų amantadino 400 mg paros doze išėitys pagal GOS buvo statistiškai reikšmingai geresnės nei kontrolinės grupės (3). Remiantis atliktais tyrimais ir šio tyrimo išvadomis, amantadino skyrimas po galvos smegenų traumos yra rekomenduotinas ypač jauniems pacientams, nes galimai turi suminį teigiamą poveikį sutrikusiai sąmonei.

Pagrindinis tyrimo apribojimas yra retrospektyvinis tyrimo pobūdis. Ateityje reikėtų atlikti didesnės apimties prospektyvinį tyrimą, kuris leistų geriau ištirti amantadino poveikį galvos smegenų traumą patyrusiems pacientams.

Remiantis tyrimo duomenimis amantadinas daugiau nei dvigubai dažniau skirtas vyrams. Amantadinu gydyti jaunesni, sunkesnės būklės įvykio vietoje pacientai, tačiau išrašant iš ligoninės jų sąmonės būklė buvo geresnė.

Geresnės pacientų išėitys siejamos ne su amantadinu, bet jaunesniu amžiumi.

#### **Tyrimo finansavimas ir interesai**

Autoriai neigia bet kokį interesų konfliktą. Tyrimui atlikti nebuvo gautas finansavimas iš jokių šaltinių ar fondų.

#### **Literatūros šaltiniai**

1. Blennow K, Brody D, Kochanek P, Levin H, McKee A, Ribbers G et al. Traumatic brain injuries. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16084.
2. Cabeza R, Anderson N, Locantore J, McIntosh A. Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *NeuroImage*. 2002;17(3):1394-1402.
3. Gafaar T, Saad EIDin S, Salem H, okasha F. Amantadine Sulfate effects on the outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury. *Zagazig University Medical Journal*. 2016;22(2):1-8.
4. Fišas J. Vegetacine būkle. Trumpas unikalau atvejo aprašymas ir aktualūs komentarai. *Neurologijos Seminarai*. 2009; 13.1.
5. Kalmar K, Ph D, Childs N, Khademi A, Eifert B, Long D, et al. Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury. 2012;819–26
6. Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate Short Communication. 2004;511–4.
7. Chelyapina M, Sharova E, Zaitsev O. Clinical and Electroencephalographic Effects of Amantadine Sulfate (PK-Merz) on the Background of Reduced Consciousness Due to Severe Brain Trauma. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012;42(8):870-875.
8. Sawyer, Elizabeth, Laurie S. Maura, Martin J. Ohlinger. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008; 42.2: 247-252.
9. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica*. 2005;148(3):255-268.
10. Maas A, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*. 2008;7(8):728-741.
11. Hawryluk G, Ullman J, Totten A, Ghajar J. In Reply: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;81(1):E3-E4.
12. Laskowitz D, Grant G. *Translational research in traumatic brain injury*. Boca Raton: CRC Press; 2016.
13. Langlois J A, Rutland-Brown, W, & Wald, M M The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006; 21(5), 375-378.
14. Vollmer, Dennis G, et al. Age and outcome following traumatic coma: why do older patients fare worse?. *Journal of Neurosurgery*, 1991, 75.Supplement: S37-S49.  
Gomez, Pedro A, et al. Age and outcome after severe head injury. *Acta neurochirurgica*, 2000, 142.4: 373-381.