

BÖLÜM 16

Nöroprotektif İlaçlar

Nazire ATEŞ AYHAN¹

GİRİŞ

Hipoksik iskemik beyin hasarı en sık kalp durması (Post Kardiyak Arrest Sendromu), vasküler hadiseler (İskemik Serebrovasküler Hastalıklar gibi), intoksikasyonlar (karbon monoksit zehirlenmesi, aşırı dozda ilaç kullanımı gibi) veya kafa travması (Travmatik Beyin Hasarı gibi) gibi nedenlere bağlı görülebilir. Son yıllarda hızla gelişen yoğun bakım tedavileri, resüsitasyon ve yapay yaşam desteklerindeki gelişmiş teknikler nedeniyle sağ kalım artmıştır. Ancak bu durum çok fazla sayıda hastanın çeşitli derecelerde beyin hasarı ile hayatını sürdürmesine neden olmuştur. Kardiyak arrestten sağ kalan koma hastalarına yönelik hipotermi uygulamalarındaki evrim, anoksik beyin hasarını takiben nörolojik morbiditeyi iyileştirme ve mortaliteyi azaltma potansiyelini artırmıştır. Bu gelişmeler hastaların hayatta kalmasının yanında serebral olarak da tam sağaltımını ve nöroprotektif tedavileri gündeme getirmiştir.

Bilinç bozuklukları (*Disorders of Consciousness-DOC*) koma, bitkisel durum (*Vegetative State-VS*, *Persistent Vegetative State-PVS*) ve minimal bilinçlilik durumunu (*Minimally Conscious State-MCS*) içerir. Koma tam bir farkındalık ve uyanıklığın yokluğu ile karakterize uyarılamazlık durumudur (1). VS ise uyku-uyanıklık döngülerinin ve beyin sapı fonksiyonlarının korunmasına rağmen farkındalık eksikliği ve yanıtızlık ile karakterizedir. Bu tablonun 4 haftadan uzun sürmesi kalıcı bitkisel durum-PVS olarak adlandırılır (2). Komadaki hastalar hem uyanıklık hem de farkındalıktan yoksun oldukları için bilinçsizdirler. PVS'deki

¹ Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Yoğun Bakım BD.

dar azalmış bilinç düzeyleri ve beyin hasarlarından kaynaklanan nöropsikiyatrik, nörokognitif veya nörodavranışsal bozuklukların tedavisinde birçok farmakolojik ajan ve tedavi protokolü denenmiş ve denenmektedir. Bugüne kadar uygulanan klinik yaklaşımlar ve çalışmalara bakıldığında optimal bir tedavi kılavuzu önermek için henüz elimizde yeterince güçlü kanıt yoktur. Ancak her vakanın bütüncül olarak kendi içinde ele alınarak tedavi edilmesi gerektiği ve klinisyenlerin tedavi etmeyi amaçladıkları nörolojik defisitleri tanımlama ve kaydetme konusunda daha dikkatli olması gerektiği önerilmektedir. Ayrıca tek bir patofizyolojik mekanizmayı hedefleyen ajanların olası faydalarına odaklanmak yerine daha bütünsel bir konseptte veya birleşik yaklaşımlara dayanan terapötik denemelerle klinik yönelimli araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Plum, F. and J.B. Posner, The diagnosis of stupor and coma. Oxford University Press, USA. Vol. 19. 1982
2. Working Party of the Royal College of Physicians. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2003, 3(3):249-54. doi: 10.7861/clinmedicine.3-3-249.
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al., The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002, 12;58(3):349-53. doi: 10.1212/wnl.58.3.349.
4. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol*. 2008, 21(6):639-43. doi: 10.1097/WCO.0b013e32831897a3
5. DeMarchi R, Bansal V, Hung A, et al., Review of awakening agents. *Can J Neurol Sci*. 2005, 32(1):4-17. doi: 10.1017/s0317167100016826
6. Pistoia F, Mura E, Govoni S, et al., Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness: is there a role for drugs? *CNS Drugs*. 2010, 24(8):625-38. doi: 10.2165/11535940-000000000-00000.
7. Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation*. 2006;21(1):23-8.
8. Singh R, McDonald C, Dawson K, et al., Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Inj*. 2008, 22(1):103-6. doi: 10.1080/02699050701829704.
9. Lo YL, Tan EK, Ratnagopal P, et al., Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2008, 64(4):477-8. doi: 10.1002/ana.21183.
10. Sarà M, Pistoia F, Mura E, et al., Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009, 90(7):1245-9. doi: 10.1016/j.apmr.2009.01.012.
11. Taira T, Hori T. Intrathecal baclofen in the treatment of post-stroke central pain, dystonia, and persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 1):227-9. doi: 10.1007/978-3-211-33079-1_31
12. Calabresi P, Centonze D, Cupini LM, et al., Ionotropic glutamate receptors: still a target for neuroprotection in brain ischemia? Insights from in vitro studies. *Neurobiol Dis*. 2003, 12(1):82-8. doi: 10.1016/s0969-9961(02)00016-5.

13. Showalter PE, Kimmel DN. Stimulating consciousness and cognition following severe brain injury: a new potential clinical use for lamotrigine. *Brain Inj.* 2000, 14(11):997-1001. doi: 10.1080/02699050050191931.
14. Ockey RR, Mowry D, Varghese G. Use of Sinemet in locked-in syndrome: a report of two cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995, 76(9):868-70. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80554-0.
15. Karli DC, Burke DT, Kim HJ, et al., Effects of dopaminergic combination therapy for frontal lobe dysfunction in traumatic brain injury rehabilitation. *Brain Inj.* 1999, 13(1):63-8. doi: 10.1080/026990599121908.
16. https://www.uptodate.com/contents/carbidopa-and-levodopa-patient-drug-information?search=https%20www%20uptodate%20com%20contents%20Levodopa%20formulations%20drug%20information&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
17. Saniova B, Drobny M, Kneslova L, et al., The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm (Vienna).* 2004, 111(4):511-4. doi: 10.1007/s00702-004-0112-4.
18. Rogóz Z, Skuza G, Legutko B. Repeated co-treatment with fluoxetine and amantadine induces brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats. *Pharmacol Rep.* 2008, 60(6):817-26.
19. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al., Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012, 1;366(9):819-26. doi: 10.1056/NEJMoa1102609.
20. Sawyer E, Mauro LS, Ohlinger MJ. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother.* 2008, 42(2):247-52. doi: 10.1345/aph.1K284.
21. Krivonos OV, Amosova NA, Smolentseva IG. Use of the glutamate NMDA receptor antagonist PK-Merz in acute stroke. *Neurosci Behav Physiol.* 2010, 40(5):529-32. doi: 10.1007/s11055-010-9292-6.
22. Wu TS, Garmel GM. Improved neurological function after Amantadine treatment in two patients with brain injury. *J Emerg Med.* 2005, 28(3):289-292. doi: 10.1016/j.jemermed.2004.11.016.
23. https://www.uptodate.com/contents/amantadine-drug-information?search=amantadine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
24. DeMarchi R, Bansal V, Hung A, et al., Review of awakening agents. *Can J Neurol Sci.* 2005, 32(1):4-17. doi: 10.1017/s0317167100016826.
25. Fridman EA, Krimchansky BZ, Bonetto M, et al., Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2010;24(4):636-41. doi: 10.3109/02699051003610433.
26. Fridman EA, Calvar J, Bonetto M, et al., Fast awakening from minimally conscious state with apomorphine. *Brain Inj.* 2009, 23(2):172-7. doi: 10.1080/02699050802649662.
27. Patrick PD, Buck ML, Conaway MR, et al., The use of dopamine enhancing medications with children in low response states following brain injury. *Brain Inj.* 2003, 17(6):497-506. doi: 10.1080/0269905031000070279.

28. Whyte J, Hart T, Vaccaro M, et al., Effects of methylphenidate on attention deficits after traumatic brain injury: a multidimensional, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004, 83(6):401-20. doi: 10.1097/01.phm.0000128789.75375.d3.
29. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, et al., Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke*. 1995, 26(12):2254-9. doi: 10.1161/01.str.26.12.2254.
30. Kraus MF. Neuropsychiatric sequelae of stroke and traumatic brain injury: the role of psychostimulants. *Int J Psychiatry Med*. 1995;25(1):39-51. doi: 10.2190/BXRM-3M58-WBC5-A7EL.
31. https://www.uptodate.com/contents/amitriptyline-drug-information?search=amitriptyline&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
32. Fann JR, Uomoto JM, Katon WJ. Cognitive improvement with treatment of depression following mild traumatic brain injury. *Psychosomatics*. 2001, 42(1):48-54. doi: 10.1176/appi.psy.42.1.48.
33. Stengler-Wenzke K, Müller U. Fluoxetine for OCD after brain injury. *Am J Psychiatry*. 2002, 159(5):872. doi: 10.1176/appi.ajp.159.5.872.
34. Perino C, Rago R, Cicolini A, et al., Mood and behavioural disorders following traumatic brain injury: clinical evaluation and pharmacological management. *Brain Inj*. 2001, 15(2):139-48. doi: 10.1080/026990501458371.
35. Müller U, Murai T, Bauer-Wittmund T, et al., Paroxetine versus citalopram treatment of pathological crying after brain injury. *Brain Inj*. 1999, 13(10):805-11. doi: 10.1080/026990599121197.
36. https://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?search=selective%20serotonin%20reuptake%20inhibitors.%20&source=search_result&selectedTitle=2~141&usage_type=default&display_rank=1
37. https://www.uptodate.com/contents/modafinil-drug-information?search=modafinil&source=panel_search_result&selectedTitle=1~62&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
38. Saletu B, Saletu M, Grünberger J, et al., Treatment of the alcoholic organic brain syndrome: double-blind, placebo-controlled clinical, psychometric and electroencephalographic mapping studies with modafinil. *Neuropsychobiology*. 1993;27(1):26-39. doi: 10.1159/000118950.
39. Teitelman E. Off-label uses of modafinil. *Am J Psychiatry*. 2001, 158(8):1341. doi: 10.1176/ajp.158.8.1341.