

УДК 616.711+616.832-06-036.4-089-092.4

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.139760

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ

© Н. Н. Сальков

Глутаматэргическая эксайтотоксичность является главным фактором, влияющим на формирование отека, ишемии и как следствие апоптоза нейронов при ушибе спинного мозга. В наших клинических исследованиях мы проанализировали эффективность стандартного комплексного лечения – оперативного и медикаментозного с использованием рилузола.

**Цель исследования:** исследовать клиническую эффективность действия рилузола у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой в остром и раннем периодах.

**Материалы и методы.** На лечении в КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова», с января 2013 по январь 2017 гг. находилось 15 пациентов с осложненной позвоночно-спинномозговой травмой шейного отдела позвоночника, которым в комплексной стандартной терапии использовали рилузол. Возраст пациентов соответствовал 18-70 лет. Степень тяжести неврологических расстройств пациентов по шкале ASIA соответствовала A-D. Использование рилузола начинали как можно в более ранние сроки, но не позднее 7 суток, в дозе 50 мг через каждые 12 часов в течение 3-х недель *per os*.

**Результаты исследования.** В группе больных с неврологическими расстройствами ASIA – A (6 пациентов), неврологическое улучшение по шкале ASIA отмечалось у одного пациента. У пациентов с ASIA – B (5 наблюдений) в 2-х случаях был отмечен переход в группу «C». Оценка проводилась на 21 сутки. Движения в ключевых группах мышц соответствовали 1–2 баллам. Нейрогенный шок отсутствовал во всех случаях. В 3-х наблюдениях с нарушением ASIA – C на 21 сутки движения восстановились до 4-х баллов у 2-х больных.

У 1 пациента по шкале ASIA нарушения соответствовали уровню «D». При осмотре через 3 недели убедительной разницы мышечной силы выявлено не было.

**Выводы:**

1. Применение рилузола ограничивает развитие вторичных изменений спинного мозга в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы.
2. Препарат уменьшает проявления мышечной спастики в раннем периоде травмы.
3. Нейрогенный шок при приеме рилузола менее длительный.
4. Комплексный подход в лечении с использованием рилузола открывает значительные перспективы в лечении этой патологии

**Ключевые слова:** глутамат, эксайтотоксичность, позвоночная, спинномозговая, травма, рилузол, MPT, ASIA, спастика, шок

### 1. Введение

Интенсивная терапия спинальной травмы является сложной задачей клинической реаниматологии и нейрохирургии, что обусловлено тяжестью и непредсказуемостью этой патологии. Патогенез позвоночно-спинномозговой травмы имеет бифазное течение – первичное повреждение, возникающее непосредственно в момент травмы, образуя зону ушиба – сдавления спинного мозга и вторичное повреждение – сосудистая дисфункция, ишемия, глутаматэргическая эксайтотоксичность, воспаление и апоптоз клеток. Глутаматэргическая эксайтотоксичность является главным фактором, влияющим на формирование отека, ишемии и как следствие апоптоза нейронов при ушибе спинного мозга. Американские исследователи предложили фармакологическое решение этой проблемы. В 1995 г. американское управление по контролю за продуктами и лекарствами Food and Drug Administration (FDA) одобрило клиническое использование препарата рилузол (рилутек, боризол) [1, 2]. Препарат – блокатор кальциевых каналов,

обладает способностью ограничивать повреждение двигательных нейронов, ингибируя высвобождение глутамата, в связи с чем, использовался в лечении пациентов с боковым амиотрофическим склерозом. В августе 2009 г., под руководством Michael Fehlings и North American Clinical Trial Network (NACTN), начали исследовать эффективность препарата у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой [3, 4]. Были проведены рандомизированные исследования и доказаны его нейропротекторные свойства и влияние на снижение глутаматэргической эксайтотоксичности у пациентов этой группы. Оценка проводилась по шкалам American Spinal Injury Association (ASIA), Spinal Cord Independence Measure (SCIM) [5, 6].

### 2. Обоснование исследования

Патогенез позвоночно-спинномозговой травмы имеет бифазное течение. Первичное повреждение спинного мозга происходит непосредственно в момент травмы, образуя зону ушиба – сдавления спинного мозга. Отмечаются нарушения местной со-

судистой сети, вызывая отек и геморрагию в хорошо васкуляризируемом сером веществе и в меньшей степени в белом. В зоне повреждения возникает паралич нейронов, вовлеченных в моторные, сенсорные и автономные функции [2, 7].

Вторичная травма развивается вследствие сосудистой дисфункции, ишемии, глутаматэргической эксайтотоксичности, воспаления и апоптоза клеток. Как правило, развитие второй фазы происходит в течение первых 24–48 часов. Вследствие изменения местной саморегуляции кровяного давления в области первичного повреждения возникает сосудистый спазм и происходит нарушение микроциркуляции, которое может усиливаться системной гипотензией (геморрагическим, нейрогенным шоком). Сосудистый спазм развивается в первые часы после травмы, способствует выбросу вазоактивных факторов, таких как гистамин и оксид азота и является ведущим фактором ишемии в поврежденном участке спинного мозга. Происходит нарушение метаболического гомеостаза вследствие дисфункции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  глутамата. Возникает внутриклеточное увеличение аксонального  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  что влечет за собой отказ ионных насосов, инактивацию ионных каналов и мембранную деполяризацию. В результате происходит дисфункция транспорта глутамата и его внеклеточное накопление, нарушающее глиальную и аксональную функции. Глутамат является основным нейротрансмиттером процессов возбуждения в ЦНС и играет определенную роль в гибели клеток. Активация синтеза глутамата имеет патогенетическое значение при нейродегенеративных заболеваниях мозга (глутамат оказывает повреждающее действие на нейроны и может способствовать гибели клеток при повреждениях различной этиологии). Активация глутаматной передачи приводит к ослаблению спонтанной локомоции, а уменьшение глутаматных влияний усиливает моторику. Предполагают, что рилузол блокирует процесс высвобождения глутамата. Изменения энергетического метаболизма приводит к истощению АТФ, глюкозы, увеличению соотношения лактат/пируват, являющегося показателем гипоксии. Митохондрии продуцируют активные формы кислорода – супероксидный анион-радикал ( $\text{O}_2^-$ ) и перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Реакция ( $\text{O}_2^-$ ) с  $\text{NO}$ , образует пероксинитрит ( $-\text{ONOO}$ ), который является одним из самых токсичных свободных радикалов, повреждающих белки, ДНК и липиды. Чрезмерное внутриклеточное накопление  $\text{Ca}^{2+}$  заканчивается нейрональной смертью и аксональной дегенерацией [8].

Учитывая патогенез позвоночно-спинномозговой травмы, препаратом способным ограничить обширность вторичных изменений спинного мозга, блокируя высвобождение глутамата является рилузол. Химическая формула препарата: 2-амино-6-трифлюорометоксибензотиазол. Молекулярная формула:  $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Абсорбция после перорального приема быстрая и составляет 90 %, абсолютная

биодоступность – 60 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6090 мин и составляет 173 нг/мл. Уровень и степень абсорбции снижается до 44 % после приема рилузола вместе с пищей, содержащей большое количество жира. Рилузол распределяется во всех тканях организма, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

В наших клинических исследованиях мы проанализировали эффективность стандартного комплексного лечения – оперативного и медикаментозного с использованием рилузола.

### 3. Цель исследования

Исследовать клиническую эффективность действия рилузола у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой в остром и раннем периодах.

### 4. Материалы и методы

На лечении в КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», с января 2013 по январь 2017 гг. находилось 15 пациентов с осложненной позвоночно-спинномозговой травмой шейного отдела позвоночника, которым в комплексной стандартной терапии использовали рилузол. Возраст пациентов соответствовал 18–70 годам. Степень тяжести неврологических расстройств пациентов по шкале ASIA соответствовала A–D.

У 14 пациентов препарат применяли после проведения декомпрессивно-стабилизирующей операции. Из них 9 пациентов было прооперировано в течение первых 3-х суток, а 5 в период между 3 и 6 сутками. В одном наблюдении отмечалась травма по типу SCIWORA, без признаков компрессии спинного мозга, в связи с чем, операция не производилась.

Интенсивная терапия проводилась согласно рекомендациям American Society of Anesthesiologist (ASA) и была направлена на 4 патогенетических механизма:

- 1) васкулярных расстройств – нарушение сосудистой ауторегуляции, вазоспазма, тромбоза;
- 2) электролитного дисбаланса, энергетического метаболизма, отека;
- 3) глутаматэргической эксайтотоксичности, накопления свободных радикалов, перекисного окисления липидов;
- 4) замедление клеточного некроза и апоптоза [2].

Всем пациентам, поступившим не позднее 3-х часов с момента травмы, проводилась инфузия метилпреднизолона в течение 24 часов (30 мг/кг болюс, затем 5.4 мг/кг в час – 23 часа). Если временной промежуток соответствовал периоду между 3 и 8 часами, введение препарата проводили в течение 48 часов (30 мг/кг болюс, затем 5.4 мг/кг – 48 часов). После истечения 8 часов с момента травмы метилпреднизолон не применяли. Критерием введения являлись исследования NASCIS II и NASCIS III. Вследствие длительного и позднего введения высоких доз препарата у спинальных больных повышается вероятность развития осложнений: гастроинтестинальные

кровотечения, высокий процент раневой инфекции, пневмонии, респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, высокий процент эмболии легких, сепсиса. Были ли такие осложнения у Ваших больных, была ли группа сравнения?

Использование рилузола начинали как можно в более ранние сроки, но не позднее 7 суток, в дозе 50 мг через каждые 12 часов в течение 3-х недель per os.

Для оценки эффективности лечения использовали шкалу неврологических расстройств ASIA.

### 5. Результаты исследования

В группе больных с неврологическими расстройствами ASIA – А (6 пациентов), неврологическое улучшение по шкале ASIA отмечалось у одного пациента. Уровень восстановления соответствовал В. У остальных пациентов положительная динамика проявлялась в виде увеличения мышечной силы в 3-х ключевых группах мышц верхних конечностей (сгибателях и разгибателях предплечья, разгибателях кисти), отсутствовала отрицательная динамика в неврологическом статусе, нейрогенный шок был менее длительный (до 7 суток). Шок проявлялся в виде гемодинамической нестабильности, возникновения гипотензии и парадоксальной брадикардии, брадиаритмии, включающей в себя брадикардию и атриовентрикулярный блок. Пациенты нуждались в постоянном мониторинге и находились на вазопрессорной поддержке (артериальное давление поддерживалось >85 мм рт. ст.) в течение 2–7 суток.

В процессе лечения трахеостомия и аппаратное вспомогательное дыхание не применялись. Осложнений в виде пневмонии, тромбоэмболии, язвенных кровотечений также не отмечалось.

Оценка проводилась по критериям шкалы тяжести неврологических расстройств ASIA (American spinal injury association) с корреляцией MPT данных. У пациентов с ASIA – В (5 наблюдений) в 2-х случаях был отмечен переход в группу С. Оценка проводилась на 21 сутки. Движения в ключевых группах мышц соответствовали 1-2 баллам. Нейрогенный шок отсутствовал во всех случаях.

В 3-х наблюдениях с нарушением ASIA – С на 21 сутки движения восстановились до 4-х баллов у 2-х больных.

У 1 пациента по шкале ASIA нарушения соответствовали уровню D. При осмотре через 3 недели убедительной разницы мышечной силы выявлено не было (табл. 1).

Более доказательным являлось применение препарата у пациента без признаков компрессии спинного мозга костными структурами поврежденного позвонка (травма по типу SCIWORA). Операция не производилась. Информативным являлось контрольное проведение МРТ исследования до и после применения препарата. На снимках хорошо визуализируется динамика вторичных изменений спинного мозга (рис. 1, 2).

Таблица 1

Неврологический статус пациентов после лечения

Степень повреждения	Все группы (n=15)	Улучшение
А	6	1 (А→В) Снижение неврологического дефицита у 5 пациентов 100 %
В	5	2 (В→С) 40 %
С	3	2 (С→D) 66,2 %
Д	1	0 0 %
Среднее	–	(Ме [68,7 %])



Рис. 1. Ушиб спинного мозга на уровне C5–C6. Травма по типу SCIWORA. МРТ исследование выполненное на 2-е сутки после травмы, до применения рилузола



Рис. 2. Ушиб спинного мозга на уровне C5–C6. Травма по типу SCIWORA. МРТ исследование выполненное через 14 дней, на фоне приема препарата

Магнитно-резонансная томография являлась ведущим исследованием в диагностике изменений спинного мозга и через 24 часа с момента травмы, позволяет выявить развитие вторичных изменений (отека и ишемии).

Также через 18 дней в неврологическом статусе отмечалась положительная динамика: уровень неврологических расстройств по ASIA «В», восстановились движения в 3-х ключевых группах мышц (сгибателях и разгибателях предплечья, разгибателях кисти до 2-х баллов, уровень анестезии опустился до L3-4, отмечается чувство наполнения мочевого пузыря). Пациентам через каждые 7 суток проводили клинические исследования крови и мочи. Изменений в сторону лейкоцитоза, анемии, лейкоцитурии, эритроциурии не отмечалось. Лечение с использованием рилузола в комплексной терапии больных с позвоночно-спинномозговой травмой показало хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. При оценке клинико-лабораторных показателей изменений функционального состояния почек и печени, липидного профиля не отмечено.

#### 6. Обсуждение результатов исследования

Анализ литературных источников показал высокую эффективность рилузола, как блокатора глутамата [2, 3]. Проводились исследования комбинированного использования препарата с метилпреднизолоном, которые позволили улучшить результаты неврологического восстановления пациентов и определить оптимальные дозировки препаратов при лечении спинальной травмы [8]. Анализ наших

результатов исследования также показал, что применение рилузола имеет позитивный результат. По нашему мнению, в случаях, при которых отсутствовал положительный эффект, преобладающим было влияние первичной травмы – очага ушиба спинного мозга и повреждение артерии шейного утолщения [9, 10].

Кроме влияния на глутамат, нами отмечены дополнительные свойства препарата. Согласно патогенезу и механизму действия рилузола, несомненным являлся тот факт, что в наших наблюдениях у пациентов отсутствовала выраженность вторичных изменений в спинном мозге, что клинически проявлялось отсутствием отрицательной динамики в неврологическом статусе (признаков восходящего отека, длительности нейрогенного шока).

Также нами было отмечено, что препарат, обладая действием антиконвульсанта, после купирования явлений спинального шока и восстановления рефлексов, уменьшал проявления мышечной спастичности в раннем периоде позвоночно-спинномозговой травмы.

#### 7. Выводы

1. Применение рилузола ограничивает развитие вторичных изменений спинного мозга в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы.

2. Препарат уменьшает проявления мышечной спастичности в раннем периоде травмы.

3. Нейрогенный шок при приеме рилузола менее длительный.

4. Комплексный подход в лечении с использованием рилузола открывает значительные перспективы в лечении этой патологии.

#### Литература

1. Azbill R., Mu X., Springer J. Riluzole increases high-affinity glutamate uptake in rat spinal cord synaptosomes // *Brain Research*. 2000. Vol. 871, Issue 2. P. 175–180. doi: [http://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02430-6](http://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02430-6)
2. *Essentials of Spinal Cord Injury: Basic Research to Clinical Practice* / Fehlings M. G. et al. New York: Thieme, 2013. 684 p.
3. Novel Injury Mechanism in Anoxia and Trauma of Spinal Cord White Matter: Glutamate Release via Reverse Na<sup>+</sup>-dependent Glutamate Transport / Li S. et. al. // *The Journal of Neuroscience*. 1999. Vol. 19, Issue 14. P. 16. doi: <http://doi.org/10.1523/jneurosci.19-14-j0002.1999>
4. Liu J., Wang L.-N. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis // *Drug Delivery*. 2017. Vol. 25, Issue 1. P. 43–48. doi: <http://doi.org/10.1080/10717544.2017.1413446>
5. Mu X., Azbill R. D., Springer J. E. Riluzole and Methylprednisolone Combined Treatment Improves Functional Recovery in Traumatic Spinal Cord Injury // *Journal of Neurotrauma*. 2000. Vol. 17, Issue 9. P. 773–780. doi: <http://doi.org/10.1089/neu.2000.17.773>
6. Nashmi R., Fehlings M. Changes in axonal physiology and morphology after chronic compressive injury of the rat thoracic spinal cord // *Neuroscience*. 2001. Vol. 104, Issue 1. P. 235–251. doi: [http://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00009-4](http://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00009-4)
7. Tator C. H. Update on the Pathophysiology and Pathology of Acute Spinal Cord Injury // *Brain Pathology*. 1995. Vol. 5, Issue 4. P. 407–413. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1995.tb00619.x>
8. New concept of pathogenesis of impaired circulation in traumatic cervical spinal cord injury and its impact on disease severity: case series of four patients / Salkov M. et. al. // *European Spine Journal*. 2016. Vol. 25, Issue 1. P. 11–18. doi: <http://doi.org/10.1007/s00586-015-4015-x>
9. Salkov M., Zozylia N. New Concept of the Development of Brainstem Ischemia in the Setting of Occlusions of the Vertebral Arteries and Radicular and Medullary Arteries in the Presence of the Cervical Spinal Injury // *Brain Disorders & Therapy*. 2015. Vol. 4, Issue 5. doi: <http://doi.org/10.4172/2168-975x.1000193>
10. Salkov M., Zozylia N. New concept of the development of spinal cord ischemia in the presence of the cervical spinal injury // *SF J Bone Spine*. 2018. Vol. 1, Issue 1.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Цимбалюк В. І.  
Дата надходження рукопису 08.05.2018*

**Сальков Николай Николаевич**, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», ул. Владимира Вернадского, 9, г. Днепр, Украина, 49044  
E-mail: [salkov@ua.fm](mailto:salkov@ua.fm)