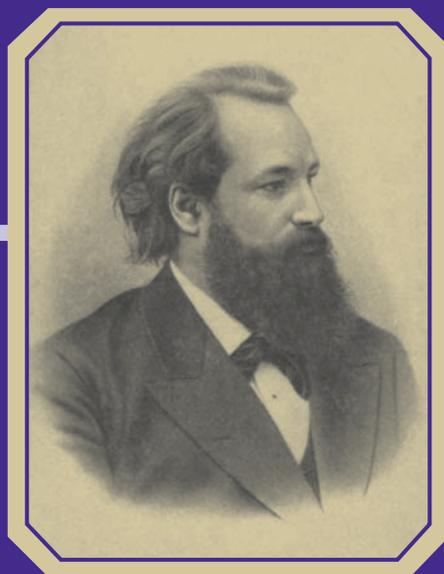


ISSN 1997-7298

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

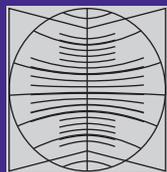
ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 108



12'2008

Научно-практический журнал



МедиаСфера

# Применение ботулотоксина типа А (диспорт) в комплексной терапии пациентов с постинсультной спастичностью

С.Е. ХАТЬКОВА

## The use of botulotoxin type A (dysport) in the complex therapy of patients with post-stroke spasticity

S.E. KHATKOVA

Лечебно-реабилитационный центр, Москва

Спастичность — это двигательное нарушение, возникающее вследствие повреждения супраспинальных нейронов, характеризующееся повышением тонуса мышц и усилением сухожильных рефлексов [12].

По имеющимся в литературе данным, спастичностью страдают более 12 млн больных во всем мире [5]. После перенесенного инсульта спастичность развивается у 20–40% пациентов. Высокий мышечный тонус может усугублять двигательные нарушения, нарастая в первые месяцы после инсульта. В отсутствие лечения это может привести к развитию контрактур.

По данным R. Nunez [13], на первом месте среди заболеваний, приводящих к развитию спастичности, находится ДЦП, на втором — цереброваскулярная патология, далее следуют рассеянный склероз, опухоли мозга и черепно-мозговая травма.

Симптомокомплекс спастичности проявляется на фоне синдрома спастического (центрального) паралича, для которого характерны: спастическое повышение мышечного тонуса, снижение мышечной силы, повышение проприоцептивных рефлексов, снижение или выпадение экстероцептивных рефлексов, появление патологических рефлексов (Бабинского и др.), отсутствие мышечной атрофии.

В настоящее время проблема спастичности является достаточно хорошо разработанным направлением неврологии, однако несмотря на огромные успехи, достигнутые в последние годы в области изучения мозга, единой теории развития спастичности пока не существует.

Наиболее распространенными методами диагностики и оценки спастичности являются: шкала Эшворта; гониометрия; шкала пассивного отведения бедра; шкала тонуса аддукторов; шкала частоты спазмов; количественная шкала интенсивности боли; количественная шкала негибкости ноги; шкала оценки в положении сидя (самооценка); подсчет падений во время ходьбы; подсчет клонуса и спазма (самооценка). Для количественного анализа состояния мышечного тонуса используются электромиография и биомеханические методы (исследование ходьбы, например, видеонализ). В целом процедура установления диагноза спастичности при достаточном опыте врача не вызывает затруднений.

После установления диагноза определяется стратегия ведения пациента. Для лечения постинсультной спастичности обычно применяют лечение положением и кинезитерапию (метод фиксированного растяжения мышц, метод ручного растяжения, ортезирование, пассивная кинезитерапия, активная и пассивная ЛФК, эрготерапия); физиотерапевтические методы: электростимуляция, парафиновые аппликации, криотерапия, массаж; медикаментозное лечение (миорелаксанты центрального — баклофен, тизанидин, толперизон и периферического — дантролен

действия, бензодиазепины для снятия болезненных мышечных спазмов).

В случае выраженной спастичности дополнительно применяют: хирургические операции (селективная перерезка дорсальных корешков и др.), невролиз, хемоденервация (фенол, спирт), местные анестетики (лидокаин), нейротоксины — ботулинический токсин А (диспорт, ботокс и др.) и ботулинический токсин В (миоблок/нейроблок).

Надо отметить, что при медикаментозной терапии очень часто отмечается ряд нежелательных побочных эффектов (известен гепатотоксический эффект дантролена, а также слабость, сонливость и гипотензивное действие при приеме тизанидина).

В последние годы получил широкое распространение метод интраккального введения баклофена, который, являясь агонистом ГАМК, при локальном воздействии на спинной мозг способствует снижению спастичности при минимизации побочных эффектов, связанных с действием на головной мозг (заторможенность, слабость, атаксия).

В последние годы показан хороший лечебный эффект при сочетании использовании кинезитерапии и роботизированных систем типа «Локомат», «Эриго» (при спастичности нижних конечностей).

Оптимальные результаты часто достигаются при применении такой комбинации методов, как кинезитерапия, массаж, программируемая электромиостимуляция, динамическая проприокоррекция, биологическая обратная связь, механотерапия (циклические тренажеры), эрготерапия.

В отношении постинсультной спастичности интересен опыт Национального госпиталя неврологии и нейрохирургии (Лондон) [17]. Их алгоритм строится на выявлении потребности в лечении спастичности и этапности в преодолении данного синдрома. На начальных этапах используется физиотерапевтический и кинезитерапевтический комплекс. В случае возрастания клинических проблем определяются формы спастичности: локальная или генерализованная. При локальной форме предпочтительным является применение ботулотоксина, при генерализованной — использование лекарственных препаратов, в первую очередь баклофена. В каждой из форм задействована собственная схема физиотерапии и лечения положением.

Появление в 80-е годы прошлого столетия препаратов ботулотоксина и начало использования их для лечения неврологических заболеваний вызвало значительный прогресс в терапии спастичности. Локальное антиспастическое действие нейротоксинов эффективно в случаях высокой некурабельной спастичности и обладает минимумом побочных эффектов.

90-е годы прошлого века были периодом накопления опыта, расширения показаний к применению препаратов ботулотоксина. Однако в 2000-х годах были проведены многоцентровые исследования, показавшие высокую клиническую эффективность применения ботулотоксина при постинсультной спастичности.

В настоящее время из 7 серотипов ботулинического токсина в клинической практике широко используется ботулинический токсин типа А, представленный препаратами диспорт, ботокс,

© С.Е. Хатькова, 2008

*Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2008;108:12:57—59*

ксеомин и др. Масштабы клинического применения ботулинического токсина типа В (Myobloc/Neurobloc) незначительны из-за меньшей эффективности и большего количества побочных эффектов.

С 90-х гг. в России в неврологической практике для лечения спастичности используется препарат диспорт.

При лечении постинсультной спастичности общая доза диспорта для верхней конечности в среднем составляет 1000 ЕД: *m. biceps brachii* — 300—400 ЕД; *m. flexor digitorum profundus* — 150 ЕД; *m. flexor digitorum superficialis* — 150—250 ЕД; *m. flexor carpi ulnaris* — 150 ЕД; *m. flexor carpi radialis* — 150 ЕД.

Общая доза препарата диспорт для мышц нижней конечности в среднем составляет 1500 ЕД: *m. triceps surae* (*mm. gastrocnemius medialis et lateralis, m. soleus*) — 1000 ЕД; *m. tibialis posterior* — 200 ЕД; *m. extensor hallucis longus* — 150 ЕД; *m. tibialis anterior* — 150 ЕД.

На сегодняшний день проведено достаточное количество рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность препарата диспорт в лечении постинсультной спастичности верхней и нижней конечностей.

Так, в исследовании А. Vakheit и соавт. [1] у 83 пациентов после инсульта проведен сравнительный анализ эффективности инъекции разных доз препарата диспорт (500, 1000, 1500 ЕД) в 5 мышц пораженной руки. Отмечено, что все дозы препарата вызывают положительный эффект (снижение мышечного тонуса) по сравнению с плацебо. При этом наибольший эффект наблюдался при введении 1000 ЕД диспорта (работа проводилась рандомизированным, двойным-слепым, плацебо-контролируемым методом).

В работе В. Bhakta и соавт. [4] (одноцентровое, рандомизированное, двойное-слепое исследование на 40 больных) изучался эффект введения препарата диспорт в общей дозе 1000 ЕД в сгибатели локтя, запястья и пальцев пациентам через 6 мес после инсульта, у которых отмечалась выраженная спастичность (по шкале Эшворта > 2). Уменьшение спастичности наблюдалось через 2 нед после инъекции, однако эффект ослабевал к 12 нед.

В другом исследовании А. Vakheit и соавт. [2] изучали безопасность и эффективность повторных курсов лечения постинсультной спастичности руки (группа из 51 больного). Показано, что внутримышечные инъекции 1000 ЕД препарата диспорт с интервалами 12 нед являются эффективным, безопасным и хорошо переносимым пациентами, с минимумом побочных эффектов методом лечения.

Сравнительно меньше работ, в которых помимо шкалы Эшворта эффект лечения оценивается с помощью функциональных тестов. В работе Н. Woldag и соавт. [19] у 10 больных с постинсультной спастичностью руки для оценки результатов введения 480 ЕД препарата диспорт во флексорную группу мышц руки использовали, кроме модифицированной шкалы Эшворта, метод трехмерного анализа движений, определение силы захвата кисти объема активных и пассивных движений, тест оценки моторики Ривермид (Rivermead Motor Assessment). Обнаружено, что функция всей верхней конечности, в том числе плеча, увеличивается. Это же происходит и с объемом активных и пассивных движений пальцев и запястья. Несмотря на снижение мышечного тонуса флексоров, сила захвата кисти остается неизменной или увеличивается.

В работе Н. Francis и соавт. [8], выполненной на 47 пациентах с постинсультной спастичностью руки, ставилась задача оценить эффективность использования препарата диспорт по критерию уменьшения спастичности и улучшения двигательной функции (применялось несколько методов — модифицированная шкала Эшворта, индекс Бартел, три двигательных теста). У 26 больных снижение спастичности предшествовало улучшению функции верхней конечности. Установлена корреляция между снижением спастичности и улучшением функции руки. При сравнении доз нейротоксина показана большая эффективность 500 или 1000 ЕД по сравнению с 1500 ЕД или плацебо.

Среди ряда исследований, посвященных использованию ботулотоксина для лечения постинсультной спастичности нижней конечности, выделяется работа S. Pittock и соавт. [15]. Это проспективное, многоцентровое, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, дозозависимое исследование, выполненное на 234 больных, перенесших инсульт, с гемипарезом со спастической эквиноварусной деформацией стопы. Были сформированы 4 экспериментальные группы, которым вводили 500, 1000, 1500 ЕД препарата диспорт и плацебо. Функциональную оценку проводили ежемесячно в течение 3 мес (использовался тест с 2-минутной ходьбой). Выявлено снижение спастичности и уменьшение боли в конечности при ходьбе во всех группах с введением диспорта по сравнению с контрольной группой. Однако по функциональным тестам различий между группами не обнаружено. Обстоятельный обзор о применении ботулотоксина типа А для лечения больных со спастичностью, в том числе нижней конечности, сделан S. OzcaKir [14].

Существенным моментом в тактике применения ботулотоксина является наличие аддитивного эффекта при комплексной терапии. Имеются сведения о значительно большем снижении спастичности при сочетании инъекции ботулотоксина или с физиотерапией, или с электромиостимуляцией, или же в комбинации: диспорт + программируемая электромиостимуляция + ЛФК + массаж (данные автора). Однако S. Vaughan и соавт. [3] не получили различий между группой с комбинированным применением ботулотоксина типа А и функциональной электромиостимуляцией и группой с только одним нейротоксином (возможно, в их предварительном исследовании было малое число больных — 12).

Эффективность комбинированной терапии ботулотоксином типа А и электростимуляцией мышц показана в нескольких работах. Так, в исследовании С. Johnson и соавт. [11] на 21 больном через 1 год после инсульта изучался сравнительный эффект комбинированного лечения спастичности нижней конечности («висячая» стопа) с помощью ботулотоксина и функциональной (программируемой) электромиостимуляции или только одной физиотерапии. Выявлено уменьшение спастичности и улучшение двигательной функции нижней конечности (применялся большой набор оценочных тестов) в группе сочетанной терапии по сравнению с одной физиотерапией. В исследовании E. Frasson и соавт. [10] комбинация электростимуляции и введения ботулотоксина применялась у перенесших инсульт пациентов со спастичностью ноги. Проводили процедуры ежедневной 30-минутной электростимуляции *p. peroneus* (при этом сокращается *m. extensor digitorum brevis*) с разной частотой — низкой (4 Гц) и высокой (25 Гц). Отмечен положительный эффект при использовании низкочастотной стимуляции.

В последние годы по проблеме использования ботулинического токсина для лечения постинсультной спастичности опубликованы данные обобщенных мета-анализов [6, 7, 9, 16, 18] и др., которые основываются на результатах рандомизированных, контролируемых, многоцентровых исследований согласно принципам доказательной медицины. С высокой степенью доказательности показано, что спастичность верхней конечности у постинсультных больных значительно снижается под действием ботулотоксина типа А одного или в сочетании с другими лечебными факторами (электростимуляция и др.). Однако не всегда удается при этом получить функциональное улучшение. То же относится и к нижней конечности, хотя при функциональном тестировании чаще, чем в верхней конечности, отмечается положительный эффект (ускоряется ходьба и т.д.).

Многие специалисты отмечают большую эффективность использования ботулотоксина в ранние сроки после инсульта (до 3 мес) для предупреждения развития спастичности. Однако этот вопрос остается пока до конца неизученным.

Указанные выше факты свидетельствуют о том, что в руках врачей-неврологов имеется высокоэффективный инструмент для борьбы с такой сложной проблемой, как постинсультная спастичность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bakheit A.M.O., Thilman A.F., Ward A.B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 10: 2402–2406.
2. Bakheit A.M.O., Fedorova N.V., Skoromets A.A. et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 11: 1558–1561.
3. Bayram S., Sivrioglu K., Karli N., Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 1: 75–81.
4. Bhakta B.B. Management of spasticity in stroke. *Br Med Bull* 2000; 56: 2: 476–485.
5. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle & Nerve* 1997; 20: Suppl 6: 146–168.
6. Cardoso E., Rodrigues B., Lucena R., Oliveira I.R., Pedreira G., Melo A. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2005; 63: 1: 30–33.
7. Davis Th.L., Brodsky M.A., Carter V.A. et al. Consensus statement on the use of botulinum neurotoxin to treat spasticity in adults. *Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31: 11: 666–682.
8. Francis H.P., Wade D.T., Turner-Stokes L. et al. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 11: 1547–1551.
9. Francisco G.E. Botulinum toxin for post-stroke spastic hypertonia: a review of its efficacy and application in clinical practice. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 1: 22–30.
10. Frasson E., Priori A., Ruzzante B. et al. Nerve stimulation boosts botulinum toxin action in spasticity. *Wiley Inter Science* 2005.
11. Johnson C.A., Burridge J.H., Strike P.W. et al. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 6: 902–909.
12. Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980; 30: 12: 1303–1313.
13. Nunez R.G. Toxina botulinica y espasticidad, 2002. [www.efisioterapia.net](http://www.efisioterapia.net) — portal de fisioterapia y rehabilitacion.
14. Ozcakir S., Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res* 2007; 5: 2: 132–138.
15. Pittock S.J., Moore A.P., Hardiman O. et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 4: 289–300.
16. Rosales R.L., Chua-Yap A.S. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm* 2008; 115: 4: 617–623.
17. Stevenson V.L., Leary S.M., Gilpin P. et al. Intrathecal baclofen therapy improves functional intelligibility of speech in cerebral palsy. *Clin Rehabil* 2006; 20: 3: 228–231.
18. Teasel R., Foley N., Salter K., Bhogal S. Evidence-based review of stroke rehabilitation. Appendix: Botulinum toxin in the treatment of limb spasticity. *Canadian Stroke Network* 2007; 19.
19. Woldag H., Hummelshaim H. Is the reduction of spasticity by botulinum toxin A beneficial for the recovery of motor function of arm and hand in stroke. *European Neurology* 2003; 50: 3: 165–171.

Для заметок

---

---



## НАШ ОПЫТ ваше решение

**Диспорт®**  
КОМПЛЕКС БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А - ГЕМАГГЛЮТИНИН



**IPSEN**  
Innovation for patient care

**Бофур Ипсен Фарма**  
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19  
Тел.: +7 (495) 258 54 00; Факс: +7 (495) 258 54 01  
E-mail: dysport.moscow@ipsen.com

## Инструкция

### Активный компонент:

Комплекс ботулинический токсин типа А –  
гемагглютинин 500 ЕД

### Вспомогательные компоненты:

Альбумин человека 125 мкг  
Лактоза 2,5 мг

### Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения, 500 ЕД

### Биологическое действие

Действующим началом является токсин *Clostridium botulinum* тип – А, который блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, что приводит к снятию мышечного спазма в области введения препарата. Восстановление передачи нервного импульса происходит постепенно, по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой.

### Показания к применению

Лечение блефароспазма, гемифациального спазма, спастической кривошеи, спастичности руки после инсульта, гиперкинетических складок (миимических морщин) лица у взрослых. Лечение динамической деформации стопы, вызванной спастичностью, у детей с церебральным параличом с 2-х летнего возраста.

### Противопоказания

Диспорт противопоказан при беременности. При острых заболеваниях введение препарата осуществляют после выздоровления.

### Предупреждения и меры предосторожности

Лечение препаратом Диспорт должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний и прошедшими подготовку по проведению лечения препаратом Диспорт. Единицы действия препарата Диспорт являются специфическими и не могут сравниваться с таковыми других препаратов, содержащих ботулотоксин.

### Форма выпуска

По 500 ЕД во флакон из прозрачного нейтрального стекла типа I (Евр.Ф.) вместимостью 3 мл, закупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и закрытый защитной пластмассовой крышечкой контроля первого вскрытия.

Флакон в пластиковой коробке или флакон, зафиксированный в держателе из картона, вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

### Срок годности

2 года.  
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### Условия хранения и транспортирования

Диспорт хранят и транспортируют при температуре от 2°C до 8°C.  
Не замораживать!

### Специальные меры предосторожности при хранении

Препарат отпускается, хранится и применяется исключительно в специализированных медицинских учреждениях при наличии квалифицированного и обученного медперсонала. Диспорт хранят в отдельной закрытой промаркированной коробке в холодильнике лечебного учреждения, где осуществляется проведение инъекций препарата. Диспорт нельзя выдавать на хранение пациенту.

DYSR0709-1