

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ СО СПАСТИЧНОСТЬЮ: ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БОТУЛОТОКСИНА

С.Е. Хатькова. Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва

В кратком обзоре анализируются место и значение ботулотоксина в комплексной терапии больных с постинсультной спастичностью. Рассматривается общепринятая тактика ведения таких пациентов с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов. Проанализированы материалы последних публикаций о лечебном применении ботулинического токсина. Приведены данные собственных исследований, в которых получены положительные результаты терапии постинсультной спастичности мышц верхней конечности, включающей использование ботулотоксина А (Диспорта), особенно в сочетании с ЛФК, массажем и программируемой электромиостимуляцией.

Введение

В такой важной медико-социальной проблеме, как инсульт, теме спастичности отводится отдельное, достаточно значимое место. Неврологи пытаются определить оптимальные лечебно-диагностические и реабилитационные схемы ведения больных с постинсультной спастичностью (ПИС). При этом необходимо подобрать наиболее удачную комбинацию медикаментозных и немедикаментозных средств, местных и системных лечебных факторов с целью достижения максимального клинического эффекта при учете постинсультной динамики и специфики у того или иного пациента.

Спастичность принято определять как двигательное нарушение, возникающее вследствие повреждения супраспинальных или краниально расположенных спинальных нейронов и характеризующееся повышением тонуса мышц вместе с усилением сухожильных рефлексов. В случае инсульта спастичность является одним из ведущих патогномоничных симптомов, неправильное лечение которого (как и отсутствие его лечения) может привести к тяжелым осложнениям – контрактурам и т. д. Симптом-комплекс спастичности проявляется на фоне спастического (центрального) паралича и характеризуется феноменом складного ножа – это отмечаемое при пассивном сгибании пораженной конечности первоначально значительное сопротивление мышцы, которое затем резко сменяется ее сокращением в направлении осуществляемого движения. При спастичности нередки синкинезии и периодические приступы болезненных мышечных спазмов.

Анализ последних публикаций по эпидемиологии, этиопатогенезу и лечению ПИС

По данному вопросу в научной литературе опубликовано значительное число работ как в России, так и за рубежом [1–3, 5, 6, 15, 17, 23, 25]. Причем в преобладающем большинстве исследований последнего времени ключевым лечебным фактором при ПИС считается ботулинический токсин [4, 7, 12–14, 16, 24].

Между тем многие вопросы, связанные с этиологией и патогенезом ПИС, окончательно не разработаны. Классические схемы, основанные на достижениях нейрофизиологии, пока еще не адаптированы к клинической практике. В историческом плане первой гипотезой объяснения спастичности была теория децеребрационной ригидности, выдвинутая лауреатом Нобелевской премии Шеррингтоном Ч. В настоящее время в числе механизмов, ведущих к развитию спастичности, рассматривают:

- гипервозбудимость спинальных мотонейронов, вызванную уменьшением тормозного синаптического входа;
- повышение возбудимости синаптического входа, вызванное растяжением мышц (активация γ -синаптического входа, уменьшение пресинаптического торможения) и др.

В уточнении нуждаются также эпидемиологические аспекты данного вопроса. Так, в 2004 г. в журнале *Stroke* появилась публикация исследования шведских авторов [21] о проблеме ПИС, вызвавшая острую дискуссию.

В этой работе были представлены данные об эпидемиологии спастичности в первые дни после инсульта (в среднем 5,4 дня) и 3 месяца спустя. Оказалось, что через 3 месяца после перенесенного инсульта спастичность отмечалась только у 18 (19 %) из 95 пациентов. Этот факт существенен для проведения соответствующей патогенетической терапии. Доктор Крамер С. дал критический комментарий по этому поводу, однако в защиту шведских исследователей выступил известный специалист У.М. Ландау. Состоявшаяся дискуссия еще раз подчеркнула сложность проблемы спастичности и необходимость индивидуализации, динамического подхода и всестороннего учета всех факторов при ее лечении. Кроме того, она способствовала более тщательному анализу связи гемипарезов со спастичностью (известно, что в более ранних работах зачастую прослеживалась тенденция к гипердиагностике).

Общепринятая тактика ведения больных с ПИС

В целом вопросы ведения больных с ПИС достаточно хорошо проработаны. В этом плане очень важным является консенсус среди многих специалистов в отношении терапии спастичности.

Спастичность не всегда требует лечения. Так, на ранних стадиях восстановления после инсульта гипертонус разгибателей ног выполняет позитивную роль и способствует компенсации дефектов при ходьбе. Поэтому назначение миорелаксантов в этот период может быть нецелесообразным. Но, если решение о лечении принимается, оно должно проводиться с использованием всех возможных средств – по отдельности или, что бывает чаще, в комбинации. Главное при этом – последовательность проведения мероприятий.

При появлении признаков спастичности после инсульта обычно применяют три методики ЛФК:

- метод фиксированного растяжения мышц (конечности фиксируют с помощью шин);
- метод ручного растяжения;
- растяжение мышц с помощью пассивной кинезотерапии.

Среди других методов эффективны вибрация и электростимуляция в различных вариантах, включая программируемую электромиостимуляцию. На всех стадиях развития ПИС показано использование физиотерапевтических процедур. Эффективен массаж с применением тепла или льда.

При выраженной спастичности или неэффективности физиотерапии назначают медикаментозное лечение. Используют пероральные миорелаксанты центрального (баклофен, тизанидин, толперизон) и периферического (дантролен) действия. Следует отметить недавнее хорошо

Таблица Дозы Диспорта, рекомендуемые для лечения спастичности руки после инсульта [11]

| Мышцы | Доза, ЕД | Точки введения |
|---|-----------------|----------------|
| m. deltoideus | 200 (150–300) | 3 |
| m. pectoralis major | 200 (150–300) | 2 |
| m. biceps brachii | 300 (200–500) | 2–3 |
| m. brachioradialis | 300 (200–500) | 2–3 |
| m. supinator | 150 (50–200) | 1–2 |
| m. pronator teres | 90 (150–300) | 1–2 |
| m. palmaris longus | 90 (60–150) | 1–2 |
| m. palmaris brevis | 60 (40–150) | 1–2 |
| m. flexor digitorum superficialis | 90 (60–150) 1–2 | 1–2 |
| m. flexor digitorum profundus | 60 (40–150) 1–2 | 1–2 |
| m. flexor carpi ulnaris | 90 (60–150) 1–2 | 1–2 |
| мышцы возвышения большого пальца кисти (mm. flexor pollicis longus et brevis, m. Opponens pollicis) | 60 (30–150) | 1/мышцу |

инсульта проводился сравнительный анализ эффективности инъекций разных доз ботулотоксина А (Диспорта) – 500, 1000 и 1500 ЕД – в пять мышц поврежденной руки. Показано, что все дозы вызывают больший положительный эффект (снижение мышечного тонуса) по сравнению с плацебо, однако различия были статистически не достоверны. При этом наиболее отчетливый эффект наблюдался при введении 1000 ЕД препарата. В последующих работах этот авторский коллектив продолжил разработку данного направления.

Так, в исследовании 2001 г. [8] инъекция 1000 ЕД Диспорта осуществлялась 59 больным в пять мышц пораженной после инсульта верхней конечности. Отмечалось значительное снижение спастичности (по шкале Эшворта) через 4 недели после введения по сравнению с группой

спланированное исследование терапевтической эффективности толперизона, проведенное у 75 пациентов с ПИС, по данным которого снижение спастичности отмечалось у 78,3 % больных (оценка с помощью шкалы Эшворта) [22].

Место и значение применения ботулотоксина при лечении ПИС

После реализации вышеуказанных программ в случае неэффективности лечебных мероприятий ставится вопрос о применении таких методов, как интратекальное введение баклофена, электростимуляция периферических нервов или спинного мозга, выполнение хирургических операций (селективная перерезка дорсальных корешков и др.). На этой стадии применяются невролиз с помощью нейротоксинов, хемоденервация (фенол, спирт), которая не получила распространения, местные анестетики (лидокаин). Среди нейротоксинов начиная с 1989 г. активно используется ботулинический токсин. За это время накоплен большой опыт его применения, однако требуется постоянный анализ всех факторов, способствующих достижению положительных результатов, включая оптимальные сроки лечебного применения, сочетание с другими препаратами, немедикаментозными методами и т. д.

Чуть более 15 лет – слишком небольшой срок, чтобы появились явные лидеры в области использования ботулинического токсина применительно к проблеме ПИС. Периодически появляются новые авторы, занимающиеся отдельными частными вопросами и сообщающие о своем небольшом опыте и по времени, и по объему больных. В начале 1990 гг. чаще всего ссылались на исследования Das T.K. и Hesse S. В последнее время наиболее последовательные и целенаправленные работы в указанной области проводятся Backheit A.M.O., Bhakta B.V. и др. Много работ по этому вопросу публикуют Smith S.J., Moore A.P., Pittock S.J. и др., нередко в соавторстве с вышеуказанными исследователями.

Остановимся на некоторых из этих исследований, прежде всего выполненных согласно требованиям доказательной медицины. В наиболее часто цитируемом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Bakheit A.M.O. и соавт. [9] у 83 пациентов после

плацебо. Положительный эффект удерживался по крайней мере в течение 16 недель. В международном многоцентровом исследовании 2004 г. [7] изучалось влияние повторных инъекций Диспорта в пять мышц руки, пораженной в результате инсульта, у 51 больного.

Доза составила 1000 ЕД, интервал – не менее 12 недель (12–16–20 недель), количество инъекций – 2–3. Обнаружено, что при трехкратном введении препарата поддерживается лечебный эффект, вызываемый его первой инъекцией. При этом антител против ботулотоксина не обнаружено.

В работе Bhakta B.V. и соавт. (2000) [10] (одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) оценивался эффект введения Диспорта в суммарной дозе 1000 ЕД на сгибатели локтя, запястья и пальцев у 40 пациентов через 6 месяцев после инсульта, у которых отмечалась выраженная спастичность (по шкале Эшворта > 2). Уменьшение спастичности отмечалось через 2 недели после инъекции, однако эффект ослабевал к 12-й неделе в отношении большинства мышц руки, за исключением аддуктора плеча.

Интересное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование провели Brashear A. и соавт. (2002) [12] у 126 пациентов после инсульта, которым ботулотоксин А в дозе 200–240 ЕД вводили в сгибатели запястья и пальцев. Установлено статистически достоверное улучшение – снижение спастичности на протяжении 4–12 недель после введения нейротоксина.

Следует подчеркнуть, что появились работы, в которых использовались три доступных препарата ботулотоксина: Ботокс, Диспорт и Myobloc/Neurobloc [18].

Собственный опыт использования ботулотоксина

В серии наших исследований проводилась оценка комплексной терапии постинсультной спастичности мышц верхней конечности с использованием инъекций Диспорта.

Материалы и методы

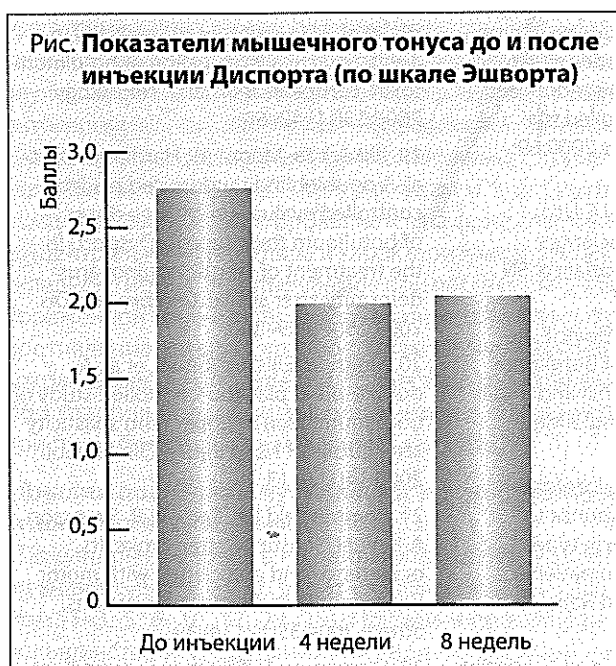
Объектом исследования послужили 28 больных (19 мужчин и 9 женщин), из которых 21 пациент был поражен ишемическим инсультом (средний возраст $61,5 \pm 1,8$ года) и 7 – геморрагическим (средний возраст $62,3 \pm 1,6$ года).

Выборка включала больных с постинсультным гемипаретическим синдромом и выраженной спастичностью при сроке не ранее 3 месяцев после перенесенного инсульта.

Инъекции Диспорта в дозе 1000 ЕД осуществляли в мышцы руки, обычно в *m. biceps brachii*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor carpi ulnaris*, *m. flexor carpi radialis*.

Выбор дозы 1000 ЕД в качестве оптимальной был основан на данных литературы и собственных результатах [6]. Суммарную дозу 1000 ЕД распределяли по отдельным мышцам в соответствии с хорошо отработанными и проверенными рекомендациями (см. таблицу), соблюдая при этом правило в одну точку не вводить дозу более 200 ЕД. Инъекции проводились по следующей схеме: введение препарата в пять мышц – шесть случаев, в четыре – пять, в три – восемь, в две – девять.

Важным моментом при выполнении точечных инъекций ботулотоксина является контроль с помощью электромиографии (ЭМГ), что необходимо для более точного выявления спазмированных мышц. При проведении игольчатой ЭМГ использовались специальные портативные электромиографы в комплекте с одноразовыми электродами в виде инъекционной иглы с тефлоновым покрытием. В устройстве предусмотрен звуковой сигнал: попадание в гиперактивную мышцу сопровождается резким звуком.



Инъекции ботулинического токсина сочетались с применением лечебной гимнастики, массажа, программируемой электромиостимуляции (в разных комбинациях).

Оценка эффективности лечения проводилась перед инъекцией, а также через 4, 8 и 12 недель после процедуры с помощью модифицированной шкалы Эшворта. Семи пациентам через 4 месяца были сделаны повторные инъекции. Объем движений при произвольном разгибании локтя, кисти и при пассивном мышечном расслаблении определялся с помощью ручного гониометра. В ряде случаев для более наглядного отслеживания положительной динамики проводилась видеорегистрация.

Плацебо-контроль в работе не предусматривался, однако проводилось сравнение экспериментальной выборки с группами пациентов, не получавших лечение с применением ботулотоксина.

Результаты и их обсуждение

Общая качественная оценка эффективности проведенного лечения позволяет сделать следующее заключение: у большинства пациентов (> 70 %) отмечен явный позитивный сдвиг по сравнению с состоянием до введения Диспорта. Такой вывод был основан на субъективной оценке легкости движения в локтевом суставе и пальцев кисти, которая наступила спустя 4 недели после инъекции препарата. Наблюдалось увеличение амплитуды движений, улучшение взаимодействия с синергистами и др. При этом не выявилось ухудшения ситуации, непосредственно связанного с введением препарата. С целью объективизации наблюдений сравнивались данные оценки мышечного тонуса по шкале Эшворта. У 11 отобранных больных тонус мышц-сгибателей пальцев оценивали до введения Диспорта, а также через 4 и 8 недель после инъекции (см. рисунок). Данной группе пациентов кроме инъекций ботулотоксина проводили ЛФК и массаж.

Было показано, что средние показатели мышечного тонуса по шкале Эшворта снижаются через 4 недели и сохраняются примерно на одинаковом уровне до 8 недель после инъекции. В данной серии экспериментов прямой лечебный эффект ботулотоксина выглядит очень демонстративно, хотя он применялся в комплексе с массажем и ЛФК.

Однако при анализе всей изученной выборки пациентов можно сделать вывод, что при совместном использовании Диспорта, ЛФК, массажа и особенно программируемой электромиостимуляции имеет место аддитивный эффект.

Таким образом, совершенно однозначно подтверждается факт высокой эффективности Диспорта в дозе 1000 ЕД при лечении спастичности верхней конечности. Сходные данные получены и другими авторами [19], хотя наилучшие результаты в их многоцентровом исследовании у 234 больных после инсульта наблюдались при введении 1500 ЕД ботулотоксина. В этой работе была подчеркнута низкая эффективность препарата в дозе 500 ЕД.

Многими исследователями указывается на более значимый эффект комбинированной терапии, когда ботулотоксин используется, например, вместе с электростимуляцией [16]. Полученные нами данные также свидетельствуют в пользу такого комплексного подхода. Лечение ботулотоксином, в принципе, не является разновидностью монотерапии. Поэтому, как правило, используются дополнительные средства (физиотерапия, эрготерапия и т. д.), как уже ранее применявшиеся, так и модифицированные. Особое значение имеют время и место инъекции, что определяется индивидуально и, как правило, тогда, когда весь комплекс традиционных методов уже использован и не принес желаемого эффекта.

Выводы

Применение Диспорта (1000 ЕД) в комплексной терапии ПИС мышц руки показало высокую эффективность. Лечебный эффект сохранялся на протяжении 1–3 месяцев. Комбинированная терапия наиболее эффективна при следующем сочетании: Диспорт + лечебная гимнастика + массаж + программируемая миостимуляция.

Заключение

В течение более чем 10-летнего периода клинического применения ботулотоксина получены определенные положительные результаты. Достаточный опыт приобрели неврологи, в т. ч. при ведении постинсультных больных, лечении детского церебрального паралича,

спастической кривошеи и др. Главный вывод – ботулотоксин как дорогое и высокоточное оружие против недуга должен быть применен в нужное время и в нужном месте. Заключение – на первый взгляд тривиальное, но в то же время оно является вполне корректным, поскольку опирается на довольно значительный опыт специалистов разных стран. Ботулотоксин применяется, как правило, после того, как исчерпаны возможности более простых и недорогих вариантов лечения. Кроме того, после инсульта он применяется отсроченно (не ранее чем через 3 месяца). На ранних стадиях назначают другие схемы лечения.

Еще одна дискутируемая проблема – время наступления эффекта введения ботулотоксина и его сохранение. При наличии согласия в отношении начальных фаз проявления эффекта (обычно через 2–4 недели после инъекции) существуют разночтения относительно его длительности. Так, Bakheit A.M.O. и соавт. (2001) [8] считают,

что эффект удерживается до 16 недель. Согласно мнению других исследователей, этот срок ограничивается 12 неделями [12, 20]. Ведутся споры по поводу интервалов между повторными инъекциями препарата. В первоначальных инструкциях указывалась периодичность не менее 2 месяцев (в связи с риском образования антител), и многие клиницисты придерживаются именно такого регламента. Однако имеются данные, которые обосновывают возможность многократных инъекций, но с интервалом не менее 12 недель [7].

И наконец, вопрос о монотерапии.

Насколько бы ни был эффективен ботулотоксин, он всегда дает лучший результат при комбинированном лечении, чаще всего – в сочетании с физиотерапевтическими процедурами и программируемой электромиостимуляцией. Об этом свидетельствуют и собственный опыт автора, и данные литературы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О.В. Нарушение мышечного тонуса в постинсультном периоде: вопросы терапии // *Consilium Medicum*. 2004. Т. 6. № 12.
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Спастика // *PMЖ*. 1999. Т. 7. № 12.
3. Дамулин И.В. Постинсультные двигательные расстройства // *Consilium Medicum*. 2003.
4. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение ботокса (токсина ботулизма А) в клинической практике: руководство для врачей. М., 2001. 208 с.
5. Парфенов В.А. Ведение больных со спастичностью // *PMЖ*. 2004. Т. 12. № 12.
6. Хатькова СЕ. Лечение спастичности у больных инсультом: состояние и перспективы // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005. № 2. С. 47–49.
7. Bakheit AMO, Fedorova NV, Skoromets AA, et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75(11):1558–61.
8. Bakheit AMO, Pittock S, Moore AP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *European Journal of Neurology* 2001;8(6): 559–65.
9. Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB, 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;31:2402–06.
10. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, et al. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69: 217–21.
11. Bori I, Martinez C, Miguel F. Uso de la toxina botulinica en pacientes posttraumatismo craneoencefalico. *SN* 1999;4(4):153–65.
12. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395–400.
13. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(7):1063–69.
14. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. Moore A.P., Naumann M., eds. Oxford, UK: Blackwell Science, 2003.
15. Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, et al. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1629–37.
16. Johnson CA, Burridge JN, Strike PW, 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: preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(6):902–09.
17. Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. *Clin Rehabil* 2004;18(4):438–43.
18. Patnak MS, Nguyen HT, Graham HK, et al. Management of spasticity in adults: practical application of botulinum toxin. *European Journal of Neurology* 2006;13(s1):42–50.
19. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al. A double-blind randomized 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.
20. Smith SJ, Ellis E, White S, et al. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000;14(1):5–13.
21. Sommerfeld DK, Eek E U-B, Svensson A-K, et al. Spasticity after stroke. Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke* 2004;35(1):134–39.
22. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *European Journal of Neurology* 2005;12(6):453–61.
23. Ward AB. A summary of spasticity management – a treatment algorithm. *Eur J Neurol* 2002;9(Suppl. 1): 48–52.
24. Woldag H, Hummelsheim H. Is the reduction of spasticity by botulinum toxin A beneficial for the recovery of motor function of arm and hand in stroke patients? *European Neurology* 2003; 50(3):165–71.
25. Young DR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994;55(II Suppl. 9):S12–20.