

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.831 – 005: 615.214.3

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ СПАСТИЧНОСТЬ: ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА

С.Е. Хатькова

ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Росздрава», Москва

Ключевые слова: постинсультная спастичность, ботулотоксин, пожилой возраст
Key words: aged, postinsult spasticity, botulism toxin

Ведение больных после инсульта в настоящее время становится важной медико-социальной проблемой. Еще большую сложность она приобретает в гериатрии. Среди расстройств, которые вызывают наибольший дискомфорт у лиц после инсульта, одно из первых мест занимает спастичность, которая нередко осложняет течение и других неврологических заболеваний: детского церебрального паралича, рассеянного склероза, опухоли, последствий черепно-мозговой травмы [25].

Спастичность – это двигательное нарушение вследствие повреждения центрального двигательного нейрона и характеризующееся повышением тонуса мышц вместе с усилением сухожильных рефлексов. Синдром спастичности проявляется на фоне спастического (центрального) паралича и характеризуется феноменом «складного ножа». При спастичности часто встречаются патологические содружественные движения (синкинезии) и периодические приступы болезненного мышечного спазма.

В мире насчитывается около 12 млн. человек, страдающих спастичностью. В среднем спастичность развивается у 20–40% пациентов после инсульта, по другим данным, – у 65% больных [24]. Однако в некоторых работах высказываются мнения, несколько отличные от уже установленных взглядов и в связи с этим вызывающие повышенный интерес и дискуссии. Так, на-

пример, в 2004 г. в журнале «Stroke» появилась статья шведских авторов D.K. Sommerfeld. et al. [28] по проблеме постинсультной спастичности, вызвавшая острую дискуссию на его страницах. Эти авторы исследовали частоту спастичности в первые дни инсульта (в среднем 5,4 дня) и 3 мес спустя. Оказалось, что через 3 мес после перенесенного инсульта только у 18 из 95 пациентов (19%) отмечается спастичность. Доктор С. Крамер дал критический комментарий по этому поводу. Слабость исследования он видит в том, что не представлены детали относительно того, какие мышцы подвержены спастичности. Кроме того, по его мнению, авторы рассматривали повышение тонуса мышц как спастичность. В защиту шведских исследователей выступил известный специалист У.М. Ландау. Его контраргументы не были адресованы к редакционному комментарию, а сводились к тому, что шведские исследователи, отталкиваясь от классических представлений о механизмах спастичности, не ставят знака равенства между гемипарезом и гипертонусом мышц. Кроме того, Ландау приводит ряд исторических сведений по проблеме, которые должны, по его мнению, противодействовать несколько упрощенным представлениям о механизме спастичности, которые устоялись в литературе. Состоявшаяся дискуссия еще раз подчеркивает сложность проблемы спастичности и необходимость индивидуализации, ди-

намического подхода и всестороннего учета всех факторов при ее лечении. Кроме того, она способствовала более тщательному анализу связи гемипареза со спастичностью (известно, что у прежних авторов зачастую отмечалась тенденция к гипердиагностике).

Диагностика. Для оценки спастичности используют:

- 5-балльную (модифицированную) шкалу Эшворта;

- шкалу оценки мышечного тонуса по R.T. Katz, W.Z. Rymer (1989);

- количественный анализ состояния мышечного тонуса с помощью электромиографии;

- биомеханические методы: например, для определения спастичности нижних конечностей применим «маятниковый» тест по Вартенбергу (свободное колебание голени в положении лежа на спине).

Терапия спастичности представляет собой обширный комплекс мероприятий, в состав которого входят медикаментозное лечение, физиотерапия (миостимуляция, магнитотерапия, массаж, теплотечение, криотерапия, гидропроцедуры), лечебная гимнастика, лечение положением, иглорефлексотерапия, применение блокады и анестезии, хирургическое лечение, использование деструктивных методов (медикаментозные блокады или химический невролиз).

Общая схема последовательной терапии постинсультной спастичности выглядит следующим образом. Вначале применяют лечение положением и лечебную гимнастику: 1) метод фиксированного растяжения мышц (конечности фиксируют с помощью шин); 2) метод ручного растяжения; 3) растяжение мышц с помощью пассивной кинезотерапии; 4) активная и пассивная лечебная гимнастика.

Затем, если не отмечается эффекта, переходят к физиотерапии: электростимуляция (включая программируемую электромиостимуляцию мышц-экстензоров); массаж; тепло, холод.

Далее проводится медикаментозное лечение: миорелаксанты центрального (баклофен, тизанидин, толперизон) и периферического (дантролен) действия; диазепам (для снятия болезненного мышечного спазма) [18]. В последнее время разработан метод интратекального введения баклофена [20].

И, наконец, когда изолированное или сочетанное использование указанных процедур не

дает положительного результата, можно использовать другие методы лечения:

- хирургические операции (селективная перерезка дорсальных корешков и др.);

- невролиз, хемоденервация (фенол, спирт), местные анестетики (лидокаин);

- нейротоксины (ботулинический токсин):

- ботулинический токсин А (диспорт, ботокс);

- ботулинический токсин В (myobloc/neurobloc).

Ботулинический токсин (ботулотоксин) в качестве химического блокатора нервно-мышечной передачи при лечении спастичности начали применять с конца 80-х годов. За истекшие 15 лет проведено большое количество исследований, в том числе рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, в которых отмечался положительный эффект от его введения. Клиническое применение нашел в основном ботулинический токсин тип А в виде двух наиболее распространенных препаратов: ботокс и диспорт. Реже используется тип В — myobloc/neurobloc [26]. Накопленный опыт по применению ботулотоксина в клинической практике изложен в работах как зарубежных [7,10–13,16,22,33], так и отечественных авторов [1–5].

Показаниями к использованию ботулотоксина являются стойкий гипертонус отдельных мышц, боль, спазмы, неэффективность ранее примененных методов. Положительный клинический эффект (снижение спастичности) отмечается через несколько дней после инъекции и сохраняется в течение 2–6 мес, после чего могут потребоваться повторные инъекции. Считается, что эффективность повторных введений несколько снижается в связи с образованием антител к ботулотоксину.

A. Brashear et al. [11] 126 пациентам с постинсультной спастичностью вводили ботулотоксин А (ботокс) в сгибатели запястья и пальцев в дозе 200–240 ЕД. Работа проведена в режиме многоцентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования. Отмечено статистически достоверное улучшение — снижение спастичности через 6–12 недель после введения нейротоксина. Через 6 недель после инъекции у 40 из 64 лиц отмечалось улучшение по шкале, оценивающей

степень инвалидности пациентов (Disability Assessment Scale).

В исследовании A.M.O. Bakheit et al., 2000 [7] проводился сравнительный анализ эффективности инъекции разных доз диспорта (500, 1000, 1500 ЕД) в 5 мышц поврежденной руки у 83 (82 закончили исследование) пациентов после инсульта. Все дозы дали положительный результат (снижение мышечного тонуса) по сравнению с плацебо, наибольший эффект наблюдался при введении 1000 ЕД. Надо подчеркнуть, что суммарная доза 1000 ЕД для диспорта является оптимальной для верхней конечности, что показали многие исследователи, включая и автора настоящей статьи [6].

В 2004 г. A.M.O. Bakheit et al. [8] опубликовали данные еще одного многоцентрового исследования. Диспорт в общей дозе 1000 ЕД вводили 51 пациенту в 5 мышц по общепринятой схеме: двуглавая мышца плеча, поверхностный и глубокий сгибатель пальцев, локтевой и лучевой сгибатель запястья. По клиническим показаниям повторно вводили диспорт. Всего проводили 3 цикла лечения с интервалом 12–20 недель. Эффективность лечения оценивали по модифицированной шкале Эшворта. Показан положительный эффект лечения, наличие антител к ботулотоксину не обнаружено.

В исследовании B.V. Bhakta et al. [10] у 40 больных изучался эффект введения диспорта 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 отмечено через 2 недели после инъекции, однако эффект ослабевал к 12 неделям в большинстве мышц руки.

Сравнительно меньше работ с применением ботулотоксина, в которых эффект лечения оценивается с помощью многочисленных функциональных тестов. К их числу относится работа H. Woldag., H. Hummelsheim [32]. Авторы у 10 больных с постинсультной спастичностью руки для оценки результатов введения 480 ЕД диспорта во флексорную группу мышц использовали, кроме модифицированной шкалы Эшворта, метод трехмерного анализа движений, определение силы, объема активных и пассивных движений, Rivermead Motor Assessment. Обнаружено, что функциональная способность всей верхней конечности, включая плечо, уве-

личивается. Это же происходит и с объемом движений пальцев и запястья. Несмотря на снижение мышечного тонуса флексоров, их сила остается неизменной или увеличивается.

В работе H.P. Francis et al. [15], выполненной на 47 пациентах с постинсультной спастичностью руки, ставилась задача оценить эффективность использования диспорта по критерию уменьшения спастичности и улучшения функции (применялось несколько методов – модифицированная шкала Эшворта, индекс Бартел, три субъективных двигательных теста). Оказалось, что у 26 больных снижение спастичности предшествует улучшению функции верхней конечности, а у 18 – наоборот. Установлена зависимость между максимумом в снижении спастичности и максимумом в улучшении функции руки. При сравнении доз диспорта показана большая эффективность 500 или 1000 ЕД по сравнению с 1500 ЕД или плацебо.

Сравнительно большое исследование посвящено оценке использования диспорта при спастичности нижней конечности [27]. Это проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое дозозависимое исследование включало 234 больных после инсульта с гемипарезом и спастической эквиноварусной деформацией стопы. Были сформированы 4 экспериментальные группы, которым вводили 500, 1000, 1500 ЕД диспорта и плацебо. Функциональную оценку проводили ежемесячно в течение 3 мес, используя тест с 2-минутной ходьбой. Отмечено снижение спастичности и уменьшение боли в конечности при введении ботулотоксина, однако по функциональным тестам различий между группами не обнаружено.

Обращает на себя внимание работа F. Mancini et al., 2005 [23], проведенная у 45 пациентов после инсульта со спастичностью нижней конечности, которым вводили ботокс в низких, средних и высоких дозах. Положительный эффект отмечен во всех группах к 4-й неделе после инъекции, однако он сохранялся на протяжении 4 мес только при введении средней и высокой дозы нейротоксина.

Многие специалисты подчеркивают значение использования ботулотоксина в более ранние сроки после инсульта (до одного года) [2], поскольку при более длительном сроке может развиваться контрактура.

Есть один существенный момент в тактике применения ботулотоксина — наличие аддитивного эффекта при комплексной терапии. Имеются сведения о значительно большем снижении спастичности при сочетании инъекции с физиотерапией [31], электрической миостимуляцией [17, 21], программируемой электромиостимуляцией, лечебной гимнастикой и массажем []. Однако S. Bayram et al. не отметили различия в эффективности лечения между группой больных, получавших ботулотоксин и функциональную электромиостимуляцию, и группой больных, получавших только ботулотоксин [9].

Целесообразно проанализировать подробнее цикл работ по комбинированной терапии ботулотоксином вместе с электрической стимуляцией мышц. В исследовании С.А. Johnson et al. [21] у 21 больного с постинсультной спастичностью сравнивали эффект лечения нижней конечности с помощью ботулотоксина и функциональной (программируемой) электромиостимуляции или только одной физиотерапии. Наблюдалось уменьшение спастичности и улучшение функции (применялся большой набор оценочных тестов) в группе больных, получавших комбинированную терапию. E. Frasson et al. [17] применяли электростимуляцию и введение ботулотоксина у пациентов с постинсультной спастичностью ноги. Проводили ежедневную 30-минутную электростимуляцию п. peroneus (при этом сокращается m. extensor digitorum brevis) с разной частотой — низкой (4 Гц) и высокой (25 Гц). Положительный эффект отметили при использовании низкочастотной стимуляции.

В исследовании автора статьи [6] диспорт вводили 28 пациентам, перенесшим инсульт 3 мес назад, в мышцы верхней конечности (в дозе 1000 ЕД). Применение диспорта в комплексной терапии постинсультной спастичности мышц руки показало высокую эффективность. Лечебный эффект сохранялся на протяжении 3 мес. Комбинированная терапия наиболее эффективна в следующем сочетании: диспорт + лечебная гимнастика + массаж + программируемая электромиостимуляция мышц-экстензоров.

Мета-анализы использования ботулинического токсина для лечения постинсультной спастичности [14,15,19,29,30] показали, что спастичность у постинсультных больных значительно снижается под действием ботулотоксина.

Однако функциональное улучшение при этом удается получить не всегда.

У пожилых лиц пластичность нервной системы менее выражена, в связи с чем снижаются возможности для восстановления после инсульта. Спастичность лучше поддается лечению у больных, перенесших инсульт в 45–55 лет, чем у больных старше 70 лет. Вне зависимости от возраста важнейшим принципом реабилитации является раннее ее начало. Наиболее эффективны лечебные мероприятия при спастичности в пределах одного года после инсульта. Причем в отношении руки это можно делать гораздо раньше, чем ноги, поскольку на ранней стадии восстановления после инсульта гипертонус разгибателей нижней конечности может играть позитивную роль и способствовать компенсации дефектов при ходьбе. Все мероприятия у пожилых после инсульта надлежит выполнять командой врачей (невролог, кардиолог, врач-физиотерапевт) в союзе с семьей с общей целью — повышения уровня медико-социальной адаптации, улучшения качества жизни больного после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов В.А. Спастичность. В кн.: Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. - М.: Каталог; 2001. 108-123.
2. Парфенов В.А. Применение ботулинического токсина при постинсультной спастичности. Клинический геронтолог. 2001; 7(3-4).
3. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. Русский мед. журн. 2006; 14(9): 689-693.
4. Скоромец А.А., Тимербаева С.Л., Коренко Л.А. и др. Использование ботулинического токсина типа А (Диспорта) в лечении спастичности нижней конечности после перенесенного инсульта: двойное слепое проспективное плацебо-контролируемое испытание. Невролог. журн. 2001; 5: 34-37.
5. Тимербаева С.Л. Ботулинический токсин типа А (Диспорт) - новое слово в клинической нейрофармакологии. Фарматека 2005; 17(112): 40-46.
6. Хатякова С.Е. Лечение спастичности у больных инсультом: состояние и перспективы. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 2: 47-49.
7. 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.
8. 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. Psychiatry. 2004; 75(11): 1558-1561.
9. 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. *Amer. J. Phys. Med. Rehabil.* 2006; 85(1): 75-81.
10. Bhakta B.B., Cozens J.A., Chamberlain M.A. et al. Impact of botulinum toxin type A on disability and care burden due to arm spasticity after stroke: a randomized double blind placebo controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 69(2): 217-221.
 11. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *New Engl. J. Med.* 2002; 347(6): 395-400.
 12. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology // *Muscle & Nerve.* 1997; 20 (Suppl. 6): 146-168.
 13. Childers M.K., 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): 1063-1069.
 14. 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.* November 2006; 31(11): 666-682.
 15. 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. Psychiatry.* 2004; 75(11): 1547-1551.
 16. 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: 22-30.
 17. Frasson E., Priori A., Ruzzante B. et al. Nerve stimulation boosts botulinum toxin action in spasticity. *Wiley InterScience*; 2005.
 18. Gallichio J.E. Pharmacologic management of spasticity following stroke. *Phys. Ther.* 2004 Oct.; 84(10): 973-981.
 19. Garces K., McCormick A., McGahan L., Skidmore B. Botulinum toxin A in the treatment of upper and lower limb spasticity: a systematic review of randomized controlled trials [Technology overview no 18]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
 20. Ibrahim M., Wurpel J., Gladson B. Intrathecal baclofen: a new treatment approach for severe spasticity in patients with stroke. *J. Neurol. Phys. Therapy.* Dec. 2003.
 21. Johnson C.A., Burrige 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.
 22. Kumar R.T.S., Pandyan A.D., Sharma A.K. Biomechanical measurement of post-stroke spasticity. *Age Ageing.* 2006; 35(4): 371-375.
 23. Mancini F., Sandrini G., Moglia A. et al. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. *Neurol. Sci.* 2005; 26: 26-31.
 24. McGuire J.R., Harvey R.L. The prevention and management of complications after stroke. *Phys. Med. Rehabil. Clin. North Amer.* 1999; 10: 857-874.
 25. Nunez R.G. Toxina botulinica y espasticidad; 2002. www.efisioterapia.net – portal de fisioterapia y rehabilitacion.
 26. Penna P., Kesslick J.M. Botulinum neurotoxin therapy: overview of serotypes A and B. *A Supplement to Pharmacy and Therapeutics.* 2002. 17.
 27. 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.
 28. Sommerfeld D.K., Eek E.U.-K., Svensson A.-K. et al. Spasticity after stroke. Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke* 2004; 35(1): 134-139.
 29. 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.
 30. van Kuijk A.A., Geurts A.C., Bevaart B.J., van Limbeek J. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J. Rehabil. Med.* 2002; 34(2): 51-61.
 31. Wallesch C.-W., Maes E., Lecomte P., Bartels C. Cost effectiveness of botulinum toxin type A injection in patients with spasticity following stroke: a German perspective. *Europ. J. Neurol.* 1997; 4 (Suppl. 2): 53-57.
 32. 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. *Europ. Neurology.* 2003; 50(3): 165-171.
 33. Yelnik A., Colle F., Bonan I., Bradal N. Efficacy at six months of the botulinum toxin A in the post-stroke lower limb's muscular overactivity. *Ann. Readapt. Med. Phys.* 2002; 45: 159-165.

Поступила 03.07.2007