<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-66-69>

КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Искра Д.А.¹, Коваленко А.П.¹, Кошкарёв М.А.², Фрунза Д.Н.¹, Коваленко П.А.³

¹ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

²Филиал № 5 ЦВКГ им. А.А. Вишневского, Сергиев Посад,

³ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва

Спастика – это один из наиболее частых симптомов поражения верхнего двигательного нейрона, имеющий значительную (более, чем 12 млн человек) популяционную распространенность. Этот симптом определяется у 20-40 % выживших после инсульта. [1]. Спастика, являясь сама по себе серьезной проблемой, сопровождается рядом осложнений, что еще больше ограничивает возможности пациентов и резко снижает перспективы восстановления.

Поиск путей и разработка различных подходов к лечению спастичности происходит перманентно на протяжении последних 150 лет. Внедрение в клиническую практику ботулинотерапии явилось прорывом в лечении спастичности. Вместе с тем, основные положения методологии таргетного (прицельного) введения БотТ до настоящего времени не отработаны [2].

Таким образом, разработка вариантов терапии спастичности остаются актуальными. В связи с этим достаточно перспективно изучение эффективности применения комбинированных методов лечения, в том числе фармакотерапии с использованием миорелаксантов центрального действия и БотТ.

Цель исследования. Оценить терапевтическую эффективность комбинации миорелаксантов центрального (баклофен) и периферического (ботулотоксин типа А) действия при лечении постинсультной спастичности.

Материалы и методы. В исследование были включены 96 пациентов обоих полов в возрасте от 31 до 68 лет, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу давностью от 1 месяца до трёх лет (протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии, обследованные были проинформированы о целях исследования и подписали информированное согласие).

Все больные были разделены на две группы, репрезентативные по полу, возрасту, тяжести заболевания и степени спастичности. В 1-ой группе (56 пациентов) лечение осуществлялось исключительно инкобботулотоксином (Ксеомином). Во 2-ой группе (40 больных) для лечения спастичности использовалась комбинация препаратов Ксеомина и баклофен (Баклосан). Осмотр пациентов проводился четырехкратно: перед введением Ксеомина, через 25±3 дня; через 90±10 дней и через 120±10 дней после введения Ксеомина. Препарат вводился в спастичные мышцы верхней и нижней конечностей в максимальной для них дозировке [3] после диагностики с применением приёмов мануального тестирования. Общая дозировка достигала 800 Ед, что согласовалось с данными полученными в результате исследования эффективности и безопасности применения инкобботулотоксина (Ксеомина) TOWER [4]. Точность введения контролировалась ультразвуковой навигацией. Баклосан применялся перорально в таблетках по 10 мг три раза в день, начиная со 2-ого осмотра, при общей продолжительности курса 95±10 дней.

Для оценки спастичности использовались: шкала силы мышечного сокращения и объема произвольных движений (MRCS) модифицированные шкалы Эшворта (MAS) и Тардье (MTS), шкалы Бартел и Рэнкин, индекс мобильности Ривермид (RMI), тест комфортной ходьбы (КХ), Лидская шкала влияния спастичности руки на деятельность (LASIS), а также визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [5]. Также всем пациентам второй группы выполнялась электронейромиография (ЭНМГ): М-ответ, Н-рефлекс, F-волна и определение соотношений Н/М и F/М и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС): время центрального проведения. Расчёт и статистическая обработка баллов по MAS достигалась обозначением значения «+1», как 1,5.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показывал, что достоверная положительная клиническая динамика ($p<0,05$) при применении БотТ наблюдалась во всех мышцах в обеих исследуемых группах. Ко 2-ому осмотру улучшение движений определялось в плечевом, локтевом, коленном, лучезапястном, коленном и голеностопном суставах. Этот эффект продолжал развиваться и к 3-ему осмотру, достигая своей максимальной выраженности. Во время 4-ого осмотра определялось некоторое ухудшение по анализируемым показателям, которые при этом не изменялись статистически значимо по сравнению с 3-им осмотром, но достоверно отличались от исходного уровня (табл. 1, 2).

Отдельного внимания заслуживает динамика показателей индексов Тардье (ИТ): ИТ_{v1} и ИТ_{v3}. В обеих группах достоверные изменения ИТ_{v1} определялись только к 3-ему осмотру. Выраженность этих изменений сохранялась примерно на том же уровне и при проведении 4-ого осмотра. Показатели ИТ_{v3} оказались более волатильными. Их изменения были достоверны уже при 2-ом осмотре, улучшение статистически значимо продолжало нарастать к 3-ему, и так же достоверно ($p<0,05$) снижаться при 4-ом осмотре. Это позволяет сделать вывод о том, что эффект БотТ проявлялся прежде всего в уменьшении реактивности мышцы, в то время как ее растяжимость нарастает существенно медленнее, но, достигнув наиболее значимого эффекта, сохраняет его гораздо дольше.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1.

Оценка состояния и функции мышц (шкалы MAS и Тардье) у пациентов со спастичностью в руке

Показатели	1 группа, n=56			2 группа, n=40		
	Плечевой сустав	Локтевой сустав	Луче-запястный сустав	Плечевой сустав	Локтевой сустав	Луче-запястный сустав
1. 1 осмотр, исходный уровень:						
- MAS	2,8±0,08	2,1±0,8	2,7±0,2	2,7±0,13	2,2±0,09	2,7±0,2
- ИТ _{V1}	0,02±0,001	0,02±0,004	0,02±0,001	0,02±0,002	0,02±0,001	0,02±0,001
- ИТ _{V3}	0,025±0,005	0,031±0,007	0,03±0,002	0,026±0,001	0,03±0,002	0,029±0,001
2. 2 осмотр, 25±3 дня:						
- MAS	2,1±0,13	1,5±0,12	2,0±0,1	2,1±0,15	1,8±0,12	2,1±0,1
- ИТ _{V1}	0,02±0,001	0,02±0,005	0,018±0,001	0,02±0,002	0,02±0,006	0,02±0,001
- ИТ _{V3}	0,02±0,001	0,024±0,002	0,026±0,002	0,02±0,004	0,023±0,001	0,026±0,002
3. 3 осмотр, 90±10 дней:						
- MAS	2,0±0,8	1,5±0,07	2,1±0,1	2,0±0,8	1,8±0,07	2,0±0,1
- ИТ _{V1}	0,016±0,03	0,017±0,001	0,019±0,001	0,015±0,03	0,016±0,003	0,018±0,003
- ИТ _{V3}	0,019±0,03*	0,022±0,004 °	0,024±0,004	0,019±0,03*	0,02±0,003 °	0,023±0,002
4 осмотр, 120±10 дней:						
- MAS	2,1±0,2	1,8±0,15	2,0±0,3	2,0±0,8	1,8±0,2	2,0±0,1
- ИТ _{V1}	0,017±0,001	0,018±0,005	0,019±0,001	0,015±0,03	0,017±0,001	0,018±0,003
- ИТ _{V3}	0,021±0,005*	0,025±0,003°	0,026±0,002	0,018±0,03*	0,018±0,002 °	0,023±0,002

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита.

Таблица 2.

Оценка состояния и функции мышц (шкалы MAS и Тардье) у пациентов со спастичностью в ноге

Показатели	1 группа, n=56		2 группа, n=40	
	коленный	голеностопный	Коленный	голеностопный
1. 1 осмотр, исходный уровень:				
- MAS	1,58±0,08	1,83±0,8	1,5±0,13	1,81±0,09
- ИТ _{V1}	0,017±0,01	0,03±0,001	0,017±0,01	0,03±0,001
- ИТ _{V3}	0,03±0,01	0,03±0,001	0,029±0,01	0,03±0,001
2. 2 осмотр, 25±3 дня:				
- MAS	1,43±0,11	1,53±0,12	1,4±0,11	1,43±0,12
- ИТ _{V1}	0,017±0,001	0,02±0,005	0,016±0,001	0,02±0,005
- ИТ _{V3}	0,024±0,001	0,024±0,002	0,024±0,002	0,025±0,002
3. 3 осмотр, 90±10 дней:				
- MAS	1,42±0,8	1,41±0,07	1,6±0,8	1,36±0,07
- ИТ _{V1}	0,014±0,001	0,01±0,001	0,015±0,003	0,01±0,001
- ИТ _{V3}	0,025±0,0032*	0,026±0,001	0,024±0,003*	0,025±0,001
4 осмотр, 120±10 дней:				
- MAS	1,42±0,8	1,42±0,07	1,6±0,8	1,36±0,07
- ИТ _{V1}	0,015±0,003	0,02±0,001	0,015±0,003	0,015±0,005
- ИТ _{V3}	0,026±0,001*	0,028±0,001°	0,024±0,005*	0,025±0,002 °

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита

Во 2-ой группе изменения ИТ_{V3} были более выражены ($p < 0,001$), чем ИТ_{V1} ($p < 0,05$). Они коррелировали (+0,5) с изменениями показателей Н/М соотношения и демонстрировали выраженность влияния Баклосана на избыточность афферентации, а также восстановление интенсивности пре- и постсинаптического торможения. Кроме того, несмотря на то, что у всех пациентов к последнему осмотру определялась тенденция к ухудшению анализируемых показателей шкалы MAS и Тардье, во 2-ой группе эти изменения не достигали категории достоверности ($p > 0,05$). Это свидетельствовало об увеличении продолжительности миорелаксирующего эффекта при комбинированном использовании Ксеомина и Баклосана.

Таблица 3.

Динамика показателей реабилитационных шкал

Показатели	1 группа, n=56				2 группа, n=40			
	1 осмотр	2 осмотр	3 осмотр	4 осмотр	1 осмотр	2 осмотр	3 осмотр	4 осмотр
Бартел, балл	63,9±0,5	64,3±1,5	74,0±2,7	71±3,1	64,1±0,5	64,8±0,5	74,1±0,7	72,0±0,7
Рэнкин, балл	2,9±0,06	2,7±0,1	2,3±0,1	2,4±0,2°	2,9±0,1	2,8±0,3	2,3±0,1	2,3±0,3°
RMI, балл	8,1±0,2	8,7±0,1	11,3±0,1*	9,9±0,7 °	8,2±0,2	8,6±0,1	11,0±0,1*	10,9±0,1°
LASIS, балл								
- пациент	3,08±0,3	3,03±0,11	2,6±0,12	2,8±0,07	3,15±0,3	3,0±0,122,	2,6±0,07	2,6±0,07
- помощник	2,5±0,4	2,2±0,3	1,9±0,22	2,1±0,17	2,5±0,1	2,0±0,6	1,9±0,17	2,0±0,1
KX 10м, м/с	0,43±0,01	0,53±0,01	0,56±0,01*	0,54±0,7 °	0,44±0,01	0,53±0,01	0,51±0,03*	0,55±0,01°
VAS, балл	0	4,9±0,6	7,9±0,2	7,5±0,5	0	4,9±0,3	8,0±0,7	7,9±0,7

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита.

Таблица 4.

Динамика нейрофизиологических показателей при терапии миорелаксантами центрального и периферического действия

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	3 осмотр
<i>Adductor pollicis brevis</i>			
Среднее амплитудное соотношение F/M, % здоровая сторона	2,16±0,17	2,27±0,16*	2,4±0,21*
<i>Adductor pollicis brevis</i>			
Среднее амплитудное соотношение F/M, % больная сторона	6,26±0,84*	6,48±1,33	6,62±1,51*
<i>Adductor hallucis</i>			
Среднее амплитудное соотношение F/M, % здоровая сторона	2,56±0,25	2,96±0,38*	3,63±0,78*
<i>Adductor hallucis</i>			
Среднее амплитудное соотношение F/M, %, больная сторона	4,97±0,89*	5,27±1,12	5,48±1,02*
<i>Gastrocnemius</i>			
Соотношение максимальных амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, % здоровая сторона	13,92±1,88°	10,75±1,76*	6,37±0,84*°
<i>Gastrocnemius</i>			
Соотношение максимальных амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, % больная сторона	27,92±5,1°	26,4±3,21*	16,79±2,16*°
ТМС (время центрального проведения), мс здоровая сторона	8,05±0,38°	7,96±0,31*	9,84±0,38*°
ТМС (время центрального проведения), мс больная сторона	12,29±1,67°	11,17±1,56	9,9±1,42°

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита.

Динамика изменений показателей шкал активности и участия в целом соответствовала таковой, отмеченной при анализе показателей шкалы MAS и Тардье. Улучшение по показателя реабилитационных шкал достигало своего максимума к 3-ему осмотру, что отражало продолжение восстановления двигательных навыков, праксиса, начало выработки реабилитационных стратегий и компенсаций. Использование комбинированной терапии влияло на эту динамику в меньшей степени. К 4-ому осмотру достоверность межгрупповых различий по анализируемым показателям реабилитационных шкал была ниже таковой по шкале MAS и Тардье.

Показатели KX 10м достоверно ($p=0,05$) ухудшались от 2-ого к 3-ему осмотру и были хуже, чем в 1-ой группе. Однако к 4-ому осмотру эти показатели достоверно ($p<0,05$) улучшались, в том числе по сравнению с 1-ой группой. Такие же тенденции наблюдались при анализе динамики показателей RMI, но не LASIS, Бартелл и Рэнкин (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют об определенном негативном влиянии комбинированной терапии на скорость ходьбы и передвижение, что видимо связано с неконтролируемым нарушением мышечного баланса на фоне общего миорелаксирующего действия. Впрочем, эти влияния не столь заметны пациенту, что подтверждается динамикой показателей ВАШ одинаково растущих в обеих группах вплоть до 3-его осмотра и остающихся достоверно высокими по сравнению с исходным уровнем и результатами 2-ого обследования.

Исследование показателей ЭНМГ и ТМС были проведены на пациентах 2-ой группы. При 1-ом осмотре оценивались исходные данные, при 2-ом – влияние БоНТ на нервно-мышечную передачу, а при 3-ем – динамика нейрофизиологических показателей под влиянием комплексного применения Ксеомина и Баклосана (табл. 4).

Анализ результатов представленных в таблице 4 показывает, что на протяжении всех наблюдений растёт коэффициент F/M соотношения за счет увеличения амплитуды F-волны. Достоверная ($p < 0,05$) динамика изменений на здоровой стороне прослеживается только между 2-ым и 3-им осмотром, в то время, как на стороне пареза 1-ым и 3-им, а также между 2-ым и 3-им осмотрами. При этом амплитуды F-волны была изначально выше на стороне пареза, что свидетельствует о спинальной активации б-больших мотонейронов. Амплитудные показатели F-волны отражают количество нейронов возбуждённых при антидромном воздействии. Следовательно, можно предположить, что выключение активности б-малых мотонейронов в результате последовательного действия Ксеомина, а затем Баклосана высвобождает активность б-больших мотонейронов, которая реализуется в их готовности к фазическому сокращению. Таким образом, воздействие БоНТ и его потенциация центральным миорелаксантом не только снижает спастичность, но и создаёт предпосылки к уменьшению пареза и восстановлению движения.

Обратные тенденции преобладают в динамике соотношения Н-рефлекса и М-ответа. Было выявлено последовательное достоверное снижение значений этого коэффициента. Это объясняется не только непосредственным действием препаратов, но и следовым снижением активности б-малых мотонейронов. Отрицательный коэффициент корреляции ($-0,79$) между показателями F-волны и Н-рефлекса на протяжении всех трёх осмотров подтверждает это предположение.

Время центрального проведения на стороне пареза последовательно увеличивалось ко 2-ому обследованию, достигая достоверных отличий к 3-ему осмотру. Этот показатель ТМС отражает активность корковых нейронов и скорости проведения импульса по эфферентным моторным проводникам. Обнаруженные изменения коррелировали с динамикой F-волны и косвенно свидетельствовали о центральных механизмах действия Ксеомина: активизации б-больших мотонейронов, на фоне блокирования активности б-малых мотонейронов.

В целом эффект от введения Ксеомина сохранялся 96 ± 10 дней. Применение комбинированной терапии с использованием Баклосана удлиняло действие БоНТ примерно на 2 недели до 110 ± 10 дней.

Выводы. Таким образом, при использовании в лечении постинсультной спастичности комбинации миорелаксантов центрального и периферического действия они потенцируют действие друг друга, а эффекты БоНТ пролонгируются. Полученные результаты свидетельствуют не только о более высокой эффективности комбинированного лечения, но и о существенном снижении его стоимости за счет сокращения расходов на ботулинотерапию (число необходимых сессий на полный курс снижается с 7 до 5,5). Использование в рамках исследования инкоботулоксина в общей дозировке до 800 Ед показало его эффективность и безопасность для лечения спастичности верхней и нижней конечностей.

Литература

1. Maynard F, Karunas R., Waring W. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1990;71(8):566–569.
2. Коваленко А.П., Мисиков В.К. Ботулинический токсин в лечении спастичности нижней конечности при повреждениях головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9):28-34. [Kovalenko A.P., Misikov V.K., Botulinum toxin treatment of patients with brain damage caused lower limb spasticity. //Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2018;118(9):28-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809128>
3. Йост Вольфганг. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. Дозировка. Локализация. Применение. — М.: Квинтэссенция, 2011. Youst Vol'fgang. Illyustrirovannij atlas in'ektsionnogo ispol'zovaniya botulinicheskogo toksina. Dozirovka. Lokalizatsia. Primenenie. — М. Kvintessentsiya, 2011.
4. Wissel J, Bensmail D, Ferreira J et al. Safety and Efficacy of IncobotulinumtoxinA Doses up to 800 U in Limb Spasticity: the TOWER study. Neurology 2017; 88(14):1321-1328
5. Коваленко А.П., Камаева О.В., Мисиков В.К. Полещук Ю.Р., Кошкарёв М.А. Шкалы и тесты для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов со спастичностью нижней конечности. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2018;118(5): 120-128. [Kovalenko A.P., Kamaeva O.V., Misikov V.K., Poleshchuk Y.R., Koshkarev M.A. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the lower limbs //Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova, 2018;118(5): 120-128. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jneuro201811851120>