

С.Е. Хатькова

ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Росздрава», Москва

## Лечение спастичности после инсульта

*Описаны эпидемиология, симптоматика, патогенез постинсультной спастичности, а также ее диагностика и общие принципы лечения, опирающиеся на современные методы доказательной медицины. Обсуждаются возможности ботулинотерапии постинсультной спастичности, в частности использование у таких больных ботулотоксина типа А (Ксеомин).*

**Ключевые слова:** постинсультная спастичность, лечение, ботулотоксин, Ксеомин.

**Контакты:** Светлана Евгеньевна Хатькова [hse15@yandex.ru](mailto:hse15@yandex.ru)

### TREATMENT FOR SPASTICITY AFTER STROKE

S.E. Khatkova

Therapeutic Rehabilitation Center, Russian Agency for Health Care, Moscow

*The epidemiology, symptomatology, pathogenesis of post-stroke spasticity, and its basic treatment principles based on the current methods of evidence-based medicine are described. Possibilities for post-stroke spasticity therapy with botulinum, in particular botulinum toxin type A (Xeomin) used in these patients, are discussed.*

**Key words:** poststroke spasticity, treatment, botulinum toxin type A, Xeomin.

**Contact:** Svetlana Evgenyevna Khatkova [hse15@yandex.ru](mailto:hse15@yandex.ru)

#### Эпидемиология, симптоматика, патогенез спастичности

Проблема постинсультной спастичности становится все более актуальной в связи с высокой частотой цереброваскулярной патологии среди населения. В нашей стране ежегодно регистрируется около 400 тыс. инсультов, при этом примерно у 1/3 больных, выживших после инсульта, развивается спастичность. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности в мире составляет 0,2%, или 200 человек на 100 тыс. жителей, спастичностью страдают более 12 млн больных [1].

Клиническими проявлениями мышечной спастичности являются повышение тонического рефлекса растяжения (мышечного тонуса), усиление сухожильных рефлексов (часто с клонусами) и разгибательный подошвенный рефлекс Бабинского. Данная симптоматика лежит в основе всех определений спастичности, согласно которым — это моторное расстройство, характеризующееся зависимым от скорости увеличением тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса) с повышенными сухожильными рефлексами вследствие гипервозбудимости рефлекса растяжения как компонента синдрома поражения верхнего мотонейрона. По определению группы EU-SPASM (Thematic Network to Develop Standardised Measures of Spasticity, 2006), спастичность — это нарушение сенсомоторного контроля из-за повреждения верхнего мотонейрона, проявляющееся перемежающейся или длительной непроизвольной активацией мышц.

Эти определения объединяют положение о том, что сложный и многообразный симптомокомплекс спастичности развивается на фоне спастического (центрального) паралича и представляет собой неотъемлемую часть синдрома поражения верхнего мотонейрона.

Известно, что в норме тонус мышц поддерживается за счет равновесия между возбуждающим и тормозящим влиянием различных проводящих путей ЦНС на мотонейроны спинного мозга. При поражении верхнего мотонейрона данный баланс нарушается в пользу гипервозбудимости нейронов спинного мозга. Этот процесс, медиаторами которого

служат возбуждающие нейротрансмиттеры аспартат и глутамат, приводит к снижению порога возбудимости и усилению спинальных рефлексов [2–5]. В острой стадии повреждения головного мозга нередко отмечается спинальный шок со снижением спинальных рефлексов и вялостью мышц, на промежуточной стадии — повышение активности возбуждающих систем и начало функциональной перестройки двигательной системы, а на конечной — аномальные и усиленные рефлекторные ответы и развитие собственно спастичности. Вот почему при назначении лечения и реабилитационных программ необходимо как бы подстраиваться к приобретенному уровню адаптации организма, постепенно устраняя нарушения. Нейронные цепи и нейрохимические механизмы, задействованные в указанном процессе, очень сложны и требуют специального рассмотрения, являясь теоретической и методологической базой, пока далекой от полного понимания. В целом постинсультная спастичность является конечной, отсроченной компенсаторно-приспособительной реакцией и представляется пластической структурно-функциональной реорганизацией системы головного, спинного мозга и мышц.

#### Диагностика и общие принципы лечения спастичности

Диагностика спастичности после инсульта в клинических условиях не вызывает затруднений и представляет собой четко отработанный набор качественных и количественных оценок, шкал, тестов и т. д. [2, 5]. Среди них модифицированная шкала Эшворта для оценки мышечного тонуса, гониометрия, определение мышечной силы; подвижности суставов (объема движений); интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале.

Что касается лечения, то сегодня имеются консенсусы, национальные руководства, рекомендации ассоциаций и др., определяющие оптимальный комплекс методов и медикаментов [6–10].

Согласно общепринятой классификации различают генерализованную, регионарную и фокальную формы спастичности. Выделяются и так называемые паттерны спастичности, характерные для разных суставов и мышц верхней и

нижней конечностей (аддукция/внутренняя ротация плеча, согнутый локоть, согнутое запястье, сжатый кулак, клешневидная кисть, эквиноварусная деформация стопы, экстензия большого пальца стопы и др.). В зависимости от этого определяют стратегию и тактику лечения. В отсутствие лечения существует огромная опасность развития контрактур, пролежней, деформации конечностей, болевого синдрома, мышечных спазмов, утраты функции конечности, неспособности участвовать в реабилитационных мероприятиях.

Независимо от клинических форм постинсультной спастичности приняты следующие общие принципы лечения:

- лечение спастичности начинают при абсолютных показаниях к его проведению, когда требуется устранение повреждающего фактора;
- главная цель лечения во всех случаях — уменьшение аномального сенсорного входа для снижения повышенной активности  $\alpha$ -мотонейрона (патогенетический принцип);
- основные подходы:
  - физические методы (уход, физиотерапия, эрготерапия, лечение положением, кинезитерапия, лечение растяжением, ортезирование, шинирование, устранение боли);
  - медикаментозная терапия;
  - хирургические методы;
  - ботулинотерапия.

Как правило, наибольший эффект достигается при сочетании использовании разных методов лечения.

#### **Место ботулинотерапии в лечении спастичности**

Ботулинический токсин за последние два десятилетия занял прочное место в комплексной терапии различных заболеваний, в том числе постинсультной спастичности. Значительно укрепилась доказательная база эффективности и безопасности его клинического применения. Лечение ботулотоксином посвящены многочисленные конференции и публикации, появились руководства по ботулинотерапии, консенсусы, клинические рекомендации, выполнены рандомизированные и многоцентровые исследования, метаанализы [5–7, 10].

Увеличивается перечень препаратов ботулотоксина. Если в 90-е годы на рынке были представлены только два препарата ботулотоксина типа А (Ботокс и Диспорт) и один типа В (Миоблок/Нейроблок), то в 2000-е годы появились новые ботулотоксины типа А — Лантокс и Ксеомин. Фармакоэкономические прогнозы дают перспективу устойчивой востребованности ботулотоксинов во всем мире. Однако если Ботоксу и Диспорту посвящена обширная литература, то информации о Ксеомине пока недостаточно, хотя уже появились обстоятельные работы, касающиеся терапии постинсультной спастичности и опирающиеся на современные методы доказательной медицины, которые будут рассмотрены ниже [11–15].

#### **Ксеомин, его характеристика, применение и преимущества**

Ксеомин — ботулотоксин типа А, который начала производить в 2001 г. фармацевтическая компания «Мерц» (Германия). Препарат вышел на рынок в 2005 г. и был зарегистрирован в ряде стран Европы, а также в Канаде. В 2008 г. Ксеомин зарегистрирован в РФ.

Существенное достоинство нового препарата второго поколения состоит в том, что он представляет собой чистый нейротоксин, свободный от комплексообразующих белков. По эффективности Ксеомин сравним с Ботоксом, что проде-

монстрировано в ряде тщательных исследований [16]. Ксеомин очень стабилен: может храниться при комнатной температуре в течение 48 мес, что выгодно отличает его от препаратов-предшественников. Отсутствие комплексообразующих белков в составе Ксеомина снижает его потенциальную иммуногенность. Он обладает самой низкой среди всех существующих ботулотоксинов молекулярной массой — 150 кДа. Таким образом, Ксеомин — целиком активная субстанция. Кроме бактериального белка (ботулотоксина типа А), он содержит в качестве наполнителей сывороточный альбумин человека и сахарозу. Такой химический состав удалось получить благодаря сложной технологической процедуре хроматографической очистки от комплексообразующих белков.

#### **Механизм действия Ксеомина и клинические рекомендации по его применению при лечении постинсультной спастичности**

Механизм действия ботулотоксина хорошо изучен [2, 5] и сводится к блокирующему действию выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе посредством связывания с транспортными белками, осуществляющими направленное движение синаптических пузырьков к пресинаптической мембране. Именно это свойство обеспечивает эффективность применения ботулотоксина при лечении постинсультной спастичности. Существует консенсус между национальными и международными ассоциациями неврологов, а также руководящими структурами здравоохранения разных стран в отношении эффективности и безопасности ботулинотерапии постинсультной спастичности, причем с высокой степенью доказательности [8, 9]. Так, в руководстве Немецкого общества неврологии 2008 г. [9] отмечается, что ботулинотерапия является подтвержденной доказательной медициной формой лечения спастичности (уровень доказательности А). Ее нужно использовать при локальной спастичности, например при спастичности кисти и пальцев, а также при лечении гиперактивности детрузора мочевого пузыря и спастичности наружного сфинктера мочевого пузыря.

#### **Клинические исследования с использованием Ксеомина для лечения постинсультной спастичности**

В последние годы проведен ряд исследований, в которых доказаны эффективность и безопасность применения Ксеомина в лечении постинсультной спастичности [11–15]. Так, эффективность и безопасность Ксеомина исследовали в двух вариантах разведения у пациентов со спастичностью верхней конечности различной этиологии в проспективном многоцентровом рандомизированном слепо-м исследовании с параллельными группами [11]. К исследованию были привлечены 192 пациента с диагнозом спастичности верхней конечности, обусловленной инсультом (88%), травмой мозга (5,7%), детским церебральным параличом (1,6%), рассеянным склерозом (0,5 %) или иными причинами (4,2%). Пациенты имели показатель спастичности >2 баллов по шкале Эшворта (сгибатели запястья или сгибатели запястья + сгибатели локтя). Больные были рандомизированы в 2 группы. Ксеомин разводили в концентрации либо 20 ЕД/мл (большой объем), либо 50 ЕД/мл (маленький объем). Дозу препарата подбирали для каждого пациента в соответствии с рекомендациями группы изучения спастичности «WE MOVE», схема инъекирования соответствовала индивидуальным характери-

стикам больного. Максимальная общая введенная доза составила 495 ЕД. После инъекции пациентов наблюдали 12 нед, а затем еще 8 нед с целью мониторингирования безопасности. Главным критерием эффективности являлась степень реакции на препарат к 4-й неделе; при этом реакцию определяли как улучшение на  $\geq 1$  пункт по шкале оценки нетрудоспособности DAS. Положение конечности (60,4%), одевание (24,0%), гигиена (9,4%) и боль (6,3%) были главными терапевтическими целями по шкале DAS. Также оценивали общую эффективность.

В результате проведенного исследования к 4-й неделе у 57,1% пациентов, получавших Ксеомин, отмечено улучшение по шкале DAS: у 63,0% пациентов в группе с разведением 20 ЕД/мл; у 52,4% пациентов в группе с разведением 50 ЕД/мл. Эффективность лечения отметили 79,9% пациентов и 89,0% исследователей. В отношении безопасности значимых различий между группами не наблюдалось.

Во другом крупном проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали клиническую эффективность и безопасность препарата Ксеомин при постинсультной спастичности верхней конечности [15]. В исследовании проводили однократный курс инъекций ботулотоксина или плацебо в период до 20 нед. Было включено всего 148 пациентов: 75 — группа плацебо и 73 — группа Ксеомина. В исследование вошли пациенты старше 18 лет, перенесшие инсульт более 6 мес назад и имеющие фокальную спастичность мышц запястья и пальцев ( $\geq 2$  балла по шкале Эшворта для тонуса мышц-сгибателей запястья и пальцев). Во время исследования продолжали регулярное лечение спастичности (реабилитационная терапия, физиотерапия, антиспастические препараты центрального действия и т. д.). Ксеомин вводили в дозах, рекомендованных группой изучения спастичности «WE MOVE»; максимальная доза — 435 ЕД за 1 посещение. Инъекции в мышцы-сгибатели запястья и пальцев проводили обязательно, в другие группы мышц верхней конечности — при клинической необходимости.

Главным критерием эффективности являлась положительная реакция на лечение (реакция определялась как улучшение на  $\geq 1$  балл по шкале Эшворта) сгибателей запястья к 4-й неделе. Учитывали также общую оценку положительного эффекта лечения (определявшуюся пациентом, исследователем и лицом, осуществлявшим уход), а также частоту побочных эффектов.

Показано, что к 4-й неделе после введения препарата значительно улучшался тонус (улучшение  $\geq 1$  балл по шкале Эшворта) во всех инъецированных мышцах. Общая оценка эффективности лечения исследователями, пациентами и лицами, осуществлявшими уход ( $p \leq 0,001$ ), была «хорошей» или «очень хорошей» у значительно большей доли пациентов в группе лечения Ксеомином по сравнению с группой плацебо.

Ксеомин хорошо переносился при введении дозы до 435 ЕД (1 пациенту была введена немного большая доза препарата, чем рекомендованные максимальные 400 ЕД); средняя доза составила 320 ЕД. У сходного количества пациентов в обеих группах наблюдался как минимум 1 побочный эффект (Ксеомин — 21 пациент, плацебо — 20 пациентов). Большинство побочных эффектов было умеренной или

средней степени выраженности. О серьезных побочных эффектах после введения Ксеомина не сообщалось. Неблагоприятные эффекты, наблюдавшиеся в ходе данного исследования, включали в себя дизестезию (0,7%), головную боль (2,0%), гипестезию (0,7%), чувство жара (2,7%), дисфагию (0,7%), боль в месте инъекции (0,7%), гематомы в месте инъекции (0,7%) и др.

В задачу следующего исследования [13], которое явилось открытым продолжением плацебоконтролируемого двойного слепого исследования [15], входила оценка долгосрочной эффективности и безопасности препарата Ксеомин у пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности. Из 148 пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности, участвовавших в двойном слепом исследовании, 145 включены в данное открытое продолжительное испытание. Больные получали до 5 дополнительных инъекций Ксеомина в течение 1 года (48–69 нед; в целом — до 89 нед). Поскольку небольшое количество пациентов получили 5-ю инъекцию на стадии дополнительного исследования, статистический анализ не проводился. Максимальная доза на 1 инъекцию составляла 500 ЕД. Эффективность оценивали по степени реакции на лечение (реакция определялась как улучшение на  $\geq 1$  балл по шкале Эшворта), уровню функционального улучшения по шкале DAS, а также по общей оценке положительного эффекта лечения (пациентами, исследователями и лицами, осуществлявшими уход). Также регистрировали частоту неблагоприятных эффектов.

Было обнаружено, что положительная реакция на лечение Ксеомином (определявшаяся как улучшение на  $\geq 1$  балл по шкале Эшворта) к 4-й неделе после 4-й инъекции была выше во всех инъецированных группах мышц верхней конечности ( $p < 0,0001$ ). Под влиянием такой терапии отмечалось уменьшение функциональных нарушений (оценка по шкале DAS главной терапевтической цели). Эффективность Ксеомина оценена как «хорошая» или «очень хорошая» большинством пациентов, исследователей и лиц, осуществлявших уход (56,3–85,3%). Не выявлено образования нейтрализующих антител ни у одного из пациентов и ни в один из интервалов между инъекциями. Все пациенты хорошо переносили лечение повторными инъекциями препарата в течение 1 года (средняя доза — 400 ЕД); побочные эффекты развились в 56,6% случаев.

Таким образом, можно сделать вывод об эффективности и безопасности Ксеомина при лечении больных с постинсультной спастичностью. Препарат хорошо переносится в дозах 400 ЕД и выше (для верхней конечности), его использование не приводит к образованию нейтрализующих антител, серьезным побочным эффектам, если же побочные эффекты возникают, то имеют легкую или умеренную степень выраженности. Кроме того, отмечают улучшение мышечного тонуса, повышение дееспособности больных, что облегчает уход за ними. Общие рекомендации по применению Ксеомина при лечении постинсультной спастичности те же, что и для других ботулотоксинов типа А: инъекции ботулотоксина должны быть методом выбора при лечении фокальной спастичности и частью комплексной реабилитационной программы у таких больных.

1. Проект WHO MONICA, Stegmayr, 1997; [www.wemove.org/spa](http://www.wemove.org/spa)
2. Bakheit M. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity. 2<sup>nd</sup> ed. AuthorHouse, 2007; 216 p.
3. Dietz V. Spastic movement disorder (Review). Spinal Cord 2000;38:389–93.
4. Upper motor neuron syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology (Cambridge Medicine). 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press, 2008; 264 p.
5. Ward A.B. Handbook of the management of adult spasticity course. Stoke on Trent, 2008.
6. 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 Transmits 2008;115(4):617–23.
7. Simpson D.M., Gracies J.-M., Graham H.K. et al. Assessment: Botulinum toxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008 May 6;70(19):1691–8.
8. Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. National Guidelines. Royal College of Physicians, 2009.
9. Therapie der spastischen Syndroms. In: Leitlinien fuer Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4 ueberarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008; S.654 ff.
10. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P. et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009;41:13–25.
11. Barnes M., Schnitzler A., Amaral e Silva A. et al. NT 201 (Xeomin®; botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. Abstracts of the Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris 2009, 7–11 June. Mov Disord 2009;24(Suppl. 1):S450.
12. Barnes M., Schnitzler A., Medeiros L. et al. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies — a randomized parallel-group study. Acta Neurol Scand: DOL: 10.1111. j.1600—0404.2010.01354.x. © 2010 The Authors Journal compilation © 2010 Blackwell Munksgaard.
13. Kanovsky P. et al. Mov Disord 2009;24(Suppl. 1):S450.
14. Kanovsky P. et al. Poster presented at WCNr, Brasilia, 2008.
15. Kanovsky P., Slawek J., Denes Z. et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Clin Neuropharmacology 2009 Sept—Oct;32(5):259–65.
16. Dressler D., Mander G.J., Fink K. Equivalent potency of Xeomin® and Botox®. Mov Disord 2008;23(Suppl. 1):S20—1.

**М.Л. Кукушкин**

*Учреждение РАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва*

## Хроническая боль

*Отмечено, что хроническая неонкологическая боль из-за высокой распространенности и многообразия форм превратилась в серьезную медицинскую проблему. Хроническая боль рассматривается не как симптом какого-либо заболевания, а как самостоятельная болезнь, требующая особого внимания и комплексного этиопатогенетического лечения.*

*Представлены характеристика и причины возникновения болевых синдромов, а также алгоритм лечения хронической боли. Указано, что при лечении пациентов с хронической неонкологической болью необходимо учитывать особенности клинической картины, при этом само лечение должно быть безопасным и эффективным. Лекарственные средства должны назначаться на длительный срок и приниматься строго по расписанию в индивидуальных дозах.*

**Ключевые слова:** хроническая боль, лечение.

**Контакты:** Михаил Львович Кукушкин [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

### CHRONIC PAIN

**M.L. Kukushkin**

*Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Due to its high prevalence and diversity of its forms, chronic neocancer pain is noted to have become a serious medical problem. Chronic pain is regarded as an independent disease, not a symptom of any disease, which calls for special attention and complex etiopathogenetic treatment. The paper gives the characteristics and causes of pain syndromes and an algorithm for the treatment of chronic pain. It is stated that treating patients with chronic neocancer pain requires that its clinical features be kept in mind; moreover, treatment should be itself safe and effective. Drugs must be used for a long period, by strictly following the schedule in individual doses.*

**Key words:** chronic pain, treatment.

**Contact:** Mikhail Lvovich Kukushkin [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

По данным Европейского эпидемиологического исследования, частота хронических неонкологических болевых синдромов в странах Западной Европы составляет 20%, т. е. каждый 5-й взрослый европеец страдает хроническим болевым синдромом [1]. Проблема хронической неонкологической боли из-за большой распространенности и многообразия форм стала настолько важной, что во многих стра-

нах для лечения пациентов с острыми и хроническими болевыми синдромами были созданы специализированные противоболевые центры и клиники.

Среди хронических болевых синдромов наибольшее распространение получили боль при заболевании суставов, боль в спине, головная боль, невропатическая боль [2]. Врачи столкнулись с ситуацией, при которой идентифика-