

Хатькова С.Е.¹, Костенко Е.В.², Похабов Д.В.³, Густов А.В.⁴, Калягин А.Н.⁵, Жукова Н.Г.⁶

¹ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», Минздрава России, Москва, Россия; ²ГМУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ г. Москвы», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁴ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

¹125367, Москва, Ивановское шоссе, 3; ²105120, Москва, ул. Земляной вал, 53; ³660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁴603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ⁵664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; ⁶634050, Томск, Московский тракт, 2

Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование)

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности первого российского ботулотоксина А (БТА) Релатокс® и препарата Ботокс® при спастичности руки после ишемического инсульта.

Пациенты и методы. Мультицентровое рандомизированное клиническое исследование проходило в 6 центрах Российской Федерации, в нем приняли участие 160 пациентов, перенесших ишемический инсульт со спастичностью верхней конечности ≥ 2 баллов по шкале Эшворта. Не ранее чем через 3 мес после инсульта проводилась однократная инъекция Релатокса® или Ботокса® с последующей оценкой изменения мышечного тонуса, наличия и выраженности нежелательных явлений (НЯ, местных и системных реакций).

Результаты. После инъекции Релатокса® у всех пациентов отмечалось достоверное снижение мышечного тонуса в мышцах верхней конечности по данным шкалы Эшворта ($p < 0,05$), которое зафиксировано при всех визитах по сравнению с исходным. Наибольшее снижение мышечного тонуса наблюдалось через 1 и 2 мес после инъекции, а в паттерне «пальцы» — через 3 мес после инъекции. Эффект после инъекции сохранялся в течение 3 мес, что подтверждалось данными шкалы Эшворта во время последнего визита по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Достоверных различий в отношении снижения мышечного тонуса между группами пациентов, леченных Релатоксом® и Ботоксом®, не выявлено ($p > 0,05$). Показаны хорошая переносимость и безопасность Релатокса®, сопоставимые с таковыми препарата сравнения. Количество зарегистрированных местных и системных реакций в обеих группах было незначительным и достоверно не различалось ($p > 0,05$). Не зафиксировано существенных различий в лабораторных показателях и данных электрокардиографии у пациентов обеих групп ($p > 0,05$). Серьезных НЯ в ходе исследования также не выявлено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности Релатокса® в отношении снижения мышечного тонуса верхней конечности у больных после ишемического инсульта, что является важным компонентом в структуре реабилитации (прежде всего, функционального восстановления) пациентов со спастическим парезом верхней конечности.

Ключевые слова: ботулотоксин типа А; Релатокс®; Ботокс®; спастичность; мышечный тонус; верхняя конечность.

Контакты: Светлана Евгеньевна Хатькова; hse15@yandex.ru

Для ссылки: Хатькова СЕ, Костенко ЕВ, Похабов ДВ и др. Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):71–77.

Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial

Khatkova S.E.¹, Kostenko E.V.², Pokhabov D.V.³, Gustov A.V.⁴, Kalyagin A.N.⁵, Zhukova N.G.⁶

¹Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Moscow Research and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³Prof. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ⁴N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; ⁶Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

¹3, Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367; ²53, Zemlyanoi Val, Moscow 105120; ³1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ⁴190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ⁵1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003; ⁶2, Moskovsky Road, Tomsk 634050

Objective: to evaluate the safety and efficacy of the first Russian botulinum toxin-A *relatox* versus *botox* in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke.

Patients and methods. A multicenter randomized clinical trial was conducted in 6 centers of the Russian Federation, which covered 160 patients with prior ischemic stroke and upper limb spasticity (an Ashworth scale score of at least 2). Not earlier than 3 months after stroke, a single injection of *relatox* or *botox* was made, followed by the evaluation of changes in muscle tone and the presence and severity of adverse events (local and systemic reactions).

Results. After *relatox* injection, all the patients had significantly decreased upper limb muscle tone according to the Ashworth scale ($p < 0.05$), which was recorded at all visits as compared to that at the baseline visit. The greatest muscle tone reduction was observed at 1 and 2 months after injection, and that in the pattern of fingers was seen at 3 months. The effect persisted within 3 months following the injection, which was confirmed by the Ashworth scale scores during the last visit as compared to the baseline one ($p < 0.05$). No significant differences were found in muscle tone reductions between the *relatox* and *botox* groups ($p > 0.05$). *Relatox* showed the good tolerability and safety that was comparable to those of the comparison drug. The number of registered local and systemic reactions was low and was not significantly different in both groups ($p > 0.05$). There were no considerable differences in laboratory parameters and electrocardiographic findings in both patient groups ($p > 0.05$). Serious adverse events were not detected during the study either.

Conclusion. The findings suggest that *relatox* is safe and efficient in decreasing upper limb muscle tone in patients after ischemic stroke, which is an important component in the structure of rehabilitation (first of all, functional recovery) of patients with spastic paresis of the upper limb.

Keywords: botulinum toxin type A therapy; *relatox*; *botox*; spasticity; muscle tone; upper limb.

Contact: Svetlana Evgenyevna Khatkova; hse15@mail.ru

For reference: Khatkova SE, Kostenko EV, Pokhabov DV, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A *relatox* versus *botox* in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):71–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-71-77>

В Российской Федерации отмечается неуклонный рост распространенности цереброваскулярной патологии; ежегодно около 450 тыс. пациентов переносят инсульт [1, 2], причем более чем у половины из них развиваются двигательные нарушения, которые зачастую сопровождаются избыточно повышенным мышечным тонусом (спастичностью) [3]. Спастичность является одним из наиболее инвалидизирующих симптомокомплексов, возникающих после инсульта [4, 5]. Она усугубляет двигательные нарушения и часто появляется уже в первые недели и месяцы после сосудистого события [6–8]. При отсутствии адекватного лечения спастичность приводит к развитию контрактур, пролежней, деформации конечностей и т. д. [9].

Из-за спастичности пациенты зачастую не способны осуществлять многие простые действия в повседневной жизни, они становятся зависимыми от других членов семьи и/или ухаживающих лиц, у них снижается социальная активность, нарушается пространственное представление о своем теле, они нередко испытывают боль, депрессию и др. [10]. Реабилитация таких больных является крайне сложной. Восстановление нарушенных функций конечностей, даже частичное, позволяет быстрее социально адаптировать пациентов, но требует от врача опыта, высокой квалификации и знания новейших лечебных и реабилитационных технологий.

Большим достижением в реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью явилось внедрение в реабилитационные схемы высокоэффективных препаратов ботулотоксина типа А (БТА) — фокального миорелаксанта пролонгированного действия [11]. Уникальность механизма действия БТА сделала его востребованным в неврологии, реабилитации и других областях медицины. Помимо прямого периферического действия, выражающегося в блокаде

выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе посредством связывания с определенными транспортными белками, осуществляющими направленное движение синаптических пузырьков с ацетилхолином к пресинаптической мембране, в последние годы открыт антиноцицептивный эффект БТА. Активно изучается и его не прямое влияние на ЦНС, в результате чего происходит не только модуляция мышечного тонуса, но и активизация процессов нейропластичности, необходимых для восстановления пациентов после очагового поражения мозга.

В последние десятилетия проведено большое количество рандомизированных мультицентровых исследований, показавших эффективность препаратов БТА в отношении снижения мышечного тонуса, улучшения пассивной и активной функции верхней конечности и их безопасности [12–14]. Накоплен значительный клинический опыт использования препаратов БТА различных зарубежных производителей, разработаны оптимальные терапевтические стратегии, отраженные в консенсусах и опубликованных клинических рекомендациях национального и международного уровня [11, 15–18].

В России ботулинотерапия внедрена в практику различных учреждений [19–22]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы четыре препарата БТА зарубежных производителей. Все они показали эффективность при лечении постинсультной спастичности верхней конечности [19].

Особое значение для российского здравоохранения в свете активно развивающейся доктрины 3-этапной системы реабилитации имеет внедрение в клиническую практику и схемы реабилитации больных отечественных препаратов. В 2013–2015 гг. в нескольких крупных медицинских центрах

различных регионов России проведено исследование отечественного БТА Релатокс[®], показавшее его безопасность и эффективность. В 2016 г. препарат зарегистрирован для лечения постинсультной спастичности верхней конечности.

В данной статье освещены результаты первого отечественного исследования, посвященного изучению клинической безопасности и эффективности препарата для лечения пациентов со спастичностью верхней конечности — «Оценка безопасности и эффективности препарата Релатокс[®] при спастичности руки после ишемического инсульта». За несколько лет до этого препарат прошел все необходимые испытания на животных, после чего были проведены клинические исследования с участием взрослых пациентов с целью коррекции мимических морщин и блефароспазма. Результаты исследований показали хорошую переносимость, безопасность и эффективность препарата.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности Релатокса[®] при спастичности руки после ишемического инсульта, а также его сравнение по этим параметрам с препаратом Ботокс[®]. Сравнение проводили с препаратом Ботокс[®] как наиболее исследованным, являющимся «золотым» стандартом ботулинотерапии, имеющим отчасти сходный состав с Релатоксом[®]. Оба препарата являются БТА — гемагглютинин-комплексом, лиофилизатом для приготовления раствора для внутримышечного введения. Действующие вещества их составе — комплекс БТА с гемагглютинином 100 ЕД. Основные отличия состоят в процессах производства, разных веществах-стабилизаторах: у Релатокса[®] это желатин 6 мг, мальтоза 12 мг; у Ботокса[®] — сывороточный альбумин человека 0,5 мг, натрия хлорид 0,9 мг и др. [23].

Пациенты и методы. В 6 крупных медицинских центрах Российской Федерации (от 15 до 40 пациентов в каждом) проведено мультицентровое простое слепое рандомизированное исследование, в которое было включено 160 пациентов со спастичностью верхней конечности вследствие ишемического инсульта. Все пациенты завершили участие в исследовании. Среди пациентов было 107 (67%) мужчин и 53 (33%) женщины в возрасте от 27 до 73 лет (средний возраст — 55,89±10,23 года). Все пациенты методом рандомизации (конвертов) были распределены на две группы: 1-я группа — 80 пациентов: 50 (62,5%) мужчин и 30 (37,5%) женщин, средний возраст — 54,24±9,58 года, получали инъекции Релатокса[®]; 2-я группа — 80 пациентов: 57 (71,25%) мужчин и 23 (28,75%) женщины, средний возраст — 57,3±10,6 года получали инъекции Ботокса[®].

В каждой группе были определены подгруппы со следующими ведущими мышечными паттернами: «плечо» — приведение и внутренняя ротация плеча, «локоть» — сгибание в локтевом суставе, «кисть» — сгибание кисти и «пальцы» — сгибание пальцев. Ведущий паттерн определял исследователь. Каждая подгруппа включала 20 пациентов.

Критерии включения в исследование: пациенты с постинсультной спастичностью верхней конечности в возрасте 18–75 лет с массой тела ≥45 кг; выраженность спастичности ≥2 баллов по шкале Эшворта в мышцах верхнего плечевого пояса, сгибателях локтя, кисти и/или пальцев; срок после развития инсульта ≥3 мес; все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в кли-

ническом исследовании и согласились выполнять требования протокола (заполнять дневник самонаблюдения, наносить контрольные визиты врачу).

Критерии исключения: аллергические реакции на все компоненты препарата БТА; костные и суставные контрактуры; предшествующее лечение БТА или фенолом; прием миорелаксантов; бензодиазепинов, препаратов, повышающих внутриклеточное содержание ионов кальция (амидопирин и др.); геморрагический инсульт в анамнезе; инфекционные заболевания в острой фазе; воспалительные процессы в месте инъекции; миастения и миастеноподобные синдромы; наличие в анамнезе системных, онкологических заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем в стадии декомпенсации; беременность или лактация, а также участие в каком-либо другом клиническом исследовании за 3 мес до настоящего исследования.

Согласно протоколу исследования, во время скринингового визита проводились физикальное (температура тела, артериальное давление — АД, частота дыхательных движений — ЧДД, частота сердечных сокращений — ЧСС) и неврологическое обследование, электрокардиография (ЭКГ), лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, дополнительно — гликозилированный гемоглобин у лиц с сахарным диабетом, а у принимающих варфарин — международное нормализованное отношение), оценка спастичности с помощью шкалы Эшворта, качества жизни по опроснику SF-36, объема активных и пассивных движений в суставах верхней конечности (с помощью гониометра), а также уровня инвалидизации по шкале DAS и выраженности боли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Во время этого визита пациенты подписывали информированное согласие.

В ходе визита рандомизации осуществляли инъекцию Релатокса[®] или Ботокса[®] под контролем электромиографии (ЭМГ; многофункциональный портативный электромиограф-электромиостимулятор «МИСТ», «Нейротех», Таганрог) с последующей термометрией через 3 ч после введения препарата и регистрацией местных и системных реакций.

Повторные визиты назначали через 1 нед, 1, 2 и 3 мес. Во время каждого визита проводили те же исследования, что и при визите рандомизации. Между визитами пациенты заполняли дневники самонаблюдения, в которых регистрировали любые отклонения в состоянии здоровья — нежелательные явления (НЯ) и/или серьезные НЯ (СНЯ). Оценка местных и системных реакций проводилась по 4-балльной шкале. К местным реакциям были отнесены кровоизлияние и раздражение кожи, боль, отечность и гиперемия в месте инъекции; к системным реакциям — головная боль, нарушение чувствительности, мышечная слабость, нарушение координации, ортостатическая гипотензия, тошнота, зуд, сыпь, артралгии, бурсит, аллергические реакции (крапивница и др.), депрессия, нарушение сна и др. Данные обследования регистрировали в первичной документации и затем переносили в индивидуальную регистрационную карту. Первичная оценка эффективности осуществлялась через 1 мес после инъекции (визит 3).

Исследование проведено в соответствии со стандартами качественной клинической практики (GCP), этически-

¹Релатокс[®] (Научно-производственное объединение «Микроген». Номер регистрационного удостоверения — 001593 от 19.03.2012).

²Ботокс[®] (Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Каслбар Роуд, Веспорт, Ко. Мейо, Ирландия/Castlebar Road, Wespport, Co. Mayo, Ireland).

Таблица 1. Расчет дозы препаратов Релатокс® и Ботокс®

Мышцы	Суммарная доза, ЕД
Сгибатели пальцев:	
<i>m. flexor digitorum profundus</i> (глубокий сгибатель пальцев)	15–50
<i>m. flexor digitorum superficialis</i> (поверхностный сгибатель пальцев)	15–50
<i>m. adductor pollicis</i> (мышца, приводящая большой палец кисти)	20
<i>m. flexor pollicis longus</i> (длинный сгибатель большого пальца кисти)	20
Сгибатели кисти:	
<i>m. flexor carpi radialis</i> (лучевой сгибатель запястья)	15–60
<i>m. flexor carpi ulnaris</i> (локтевой сгибатель запястья)	10–50
Сгибатели локтевого сустава:	
<i>m. biceps brachii</i> (двуглавая мышца плеча)	100–150
<i>m. brachialis</i> (плечевая мышца)	20–60
<i>m. brachioradialis</i> (плечелучевая мышца)	20–100
<i>m. pronator teres</i> (круглый вращатель предплечья)	10–30
Мышцы, приводящие плечевой сустав к туловищу:	
<i>m. pectoralis major</i> (большая грудная мышца)	20–100
<i>m. teres major</i> (большая круглая мышца)	5–40
<i>m. latissimus dorsi</i> (широчайшая мышца спины)	20–100

Примечание. Максимальная суммарная разовая доза не превышала 400 ЕД.

Таблица 2. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «плечо»; $M \pm m$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,6±0,68	2,15±0,78*	1,85±0,84*	1,8±0,86*	2,05±0,81*
Ботокс®	3,05±0,76	2,25±1,12*	1,73±0,95*	1,88±1,10*	2,05±0,97*

Примечание. Для удобства статистической обработки значение спастичности 1+ было приведено к значению 1,5 (здесь и в табл. 3–5). * – $p < 0,05$ (здесь и в табл. 3–7).

Таблица 3. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «локоть»; $M \pm m$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,70±0,66	2,03±0,88*	1,38±0,65*	1,40±0,70*	1,70±0,85*
Ботокс®	2,70±0,57	2,25±0,66*	1,75±0,77*	1,78±0,80*	2,15±0,80*

Таблица 4. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «кисть»; $M \pm m$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,80±0,62	2,38±0,60*	2,08±0,65*	2,23±0,73*	2,25±0,84*
Ботокс®	2,85±0,67	2,28±1,02*	1,75±0,85*	1,75±0,77**	1,88±0,90*

Таблица 5. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «пальцы»; $M \pm m$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,95±0,69	2,40±0,79*	1,68±0,63*	1,65±0,71*	1,50±0,87*
Ботокс®	2,85±0,67	2,43±0,63*	2,13±0,83*	1,98±0,87*	2,00±0,79*

ми принципами Хельсинской декларации, Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», требованиями Федерального закона No 61-ФЗ от

12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и правилами Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ 52379-2005) на основании разрешения Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации и разрешения на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Восстановление препаратов проводилось 0,9% раствором натрия хлорида. Препарат вводили под контролем ЭМГ с использованием иглы для ЭМГ-контроля 37,5 или 50 мм в зависимости от толщины мышц. Расчет дозы препарата и определение числа точек для инъекций исследователь выполнял индивидуально для каждого пациента (табл. 1).

Оценка изменения мышечного тонуса проводилась по шкале Эшворта по исследуемым паттернам, согласно протоколу клинического исследования («плечо», «локоть», «кисть», «пальцы»).

При паттерне «плечо» инъекции препарата Релатокс® проведены в средних дозах: *m. pectoralis major* – 53,04±24,37 ЕД, *m. teres major* – 23,39±6,81 ЕД, *m. latissimus dorsi* – 30,00±9,13 ЕД.

В статистическую обработку было включено 160 пациентов, получивших инъекцию препарата Релатокс® ($n=80$, 1-я группа) и инъекцию препарата Ботокс® ($n=80$, 2-я группа). Для создания базы данных применяли программу MS Excel. Статистический анализ данных выполняли с использованием методов описательной статистики, рассчитывали средние величины и ошибку средней ($M \pm m$). Для проверки гипотез проводили расчет критерия Стьюдента, статистически значимыми результаты считали при уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты. После инъекции при оценке по шкале Эшворта в обеих группах отмечалось достоверное снижение спастичности ($p < 0,05$) при всех визитах по сравнению с исходным. Так, в 1-й группе (инъекция Релатокса®) среднее значение мышечного тонуса при визите 1 составило 2,6±0,68 балла. Наибольшее снижение уровня спа-

стичности зафиксировано при визите 3 (1,85±0,84 балла) и визите 4 (1,8±0,86 балла) – через 1 и 2 мес после инъекции. Достоверное снижение спастичности отмечено и через 3 мес к моменту визита 5 – 2,05±0,81 балла ($p < 0,05$) по сравнению

Таблица 6. Оценка степени ограничения возможностей у пациентов по шкале DAS ($M \pm m$, баллы)

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4		Визит 5	
	Релатокс® (n=80)	Ботокс® (n=80)	Релатокс® (n=80)	Ботокс® (n=80)	Релатокс® (n=80)	Ботокс® (n=80)	Релатокс® (n=80)	Ботокс® (n=80)	Релатокс® (n=80)	Ботокс® (n=80)
Гигиена	1,98±0,89	1,76±0,92	1,61±0,95*	1,38±0,91*	1,33±0,90*	1,22±0,89*	1,30±0,95*	1,15±0,96*	1,37±1,01*	1,27±1,00*
Одевание	2,31±0,63	2,23±0,62	2,05±0,76*	1,95±0,78*	1,74±0,74*	1,72±0,78*	1,75±0,72*	1,71±0,77*	1,86±0,78*	1,90±0,83*
Положение конечности	2,35±0,55	2,37±0,62	2,03±0,80*	1,97±0,88*	1,75±0,80*	1,71±0,96*	1,70±0,79*	1,76±0,87*	1,90±0,87*	1,88±0,88*
Боль	1,60±1,09	1,39±1,10	1,06±1,01*	0,94±0,94*	0,78±0,91*	0,84±0,93*	0,65±0,83*	0,81±0,89*	0,81±0,96*	0,83±0,90*

Таблица 7. Оценка качества жизни пациентов по опроснику SF-36 ($M \pm m$, баллы)

Шкалы	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4		Визит 5	
	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®
Физическое функционирование	27,85±23,50	24,22±23,26	33,31±25,38*	27,27±23,84*	33,89±25,71*	29,24±23,90*	35,77±25,76*	30,44±25,03*	34,74±24,44*	31,35±25,95*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	12,82±25,40	7,28±16,089	19,55±31,12*	13,46±25,06*	24,68±33,61*	16,88±27,34*	23,72±31,70*	21,47±31,14*	18,33±31,66**	19,41±30,44*
Интенсивность боли	57,59±29,34	59,86±28,05	66,82±27,92*	66,32±25,76*	70,91±27,37*	74,01±23,69*	77,87±23,75*	72,95±25,96*	70,47±28,48*	71,81±26,46*
Общее состояние здоровья	49,19±12,99	46,83±13,49	51,86±12,17*	49,01±13,82**	50,62±14,01**	51,11±13,79*	52,00±14,44*	50,91±13,82*	50,32±14,28**	49,59±12,97**
Жизненная активность	47,75±18,19***	42,09±17,27***	49,37±17,03***	46,41±16,67*	50,00±18,07**	50,58±15,00*	51,03±19,02**	49,29±16,20*	48,90±18,68**	50,93±15,23*
Социальное функционирование	51,42±25,40	52,22±25,74	60,49±24,24*	57,31±26,47*	58,60±25,91*	60,74±25,30*	61,18±24,89*	61,00±23,43*	58,56±22,66*	62,04±21,65*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	35,21±42,02	29,72±40,35	45,44±44,27*	34,60±41,84**	55,85±45,06*	47,62±43,40*	51,56±45,94*	41,67±40,42*	38,22±42,69**	36,49±40,98**
Психическое здоровье	55,05±17,37	50,99±17,18	58,45±16,16*	54,50±17,75*	58,50±15,79*	56,05±17,72*	58,68±18,20*	56,66±16,84*	56,77±17,23**	56,96±15,95*

** — $p > 0,05$; *** — $p > 0,05$ при сравнении показателей 1-й и 2-й групп.

с исходным визитом, что говорит о длительности эффекта, сравнимой с таковой препарата Ботокс® (табл. 2–5).

По данным шкалы Эшворта наблюдалось также достоверное уменьшение спастичности ($p < 0,05$) при всех визитах по сравнению с исходным после инъекции в мышцы, формирующие паттерны «локоть», «кисть» и «пальцы». Средние дозы препарата составили: *m. biceps brachii* — $95,22 \pm 20,48$ ЕД, *m. brachialis* — $30,95 \pm 12,46$ ЕД, *m. brachioradialis* — $36,02 \pm 23,58$ ЕД, *m. pronator teres* — $24,77 \pm 7,79$ ЕД, *m. flexor carpi radialis* — $44,07 \pm 16,94$ ЕД, *m. flexor carpi ulnaris* — $35,83 \pm 12,39$ ЕД, *m. flexor digitorum profundus* — $36,48 \pm 12,46$ ЕД, *m. flexor digitorum superficialis* — $34,14 \pm 14,73$ ЕД, *m. adductor pollicis* — $15,00 \pm 4,18$ ЕД, *m. flexor pollicis longus* — $15,69 \pm 4,58$ ЕД. Наибольшее снижение уровня спастичности зафиксировано при визитах 3 и 4 с сохранением эффекта до визита 5, а в группе пациентов, получивших инъекцию препарата Релатокс®, в паттерне «пальцы» наибольшее снижение уровня спастичности достигнуто к моменту визита 5 (через 3 мес после инъекции; см. табл. 2–5). Во 2-й группе (инъекция Ботокс®) использовали сопоставимые дозы ($p > 0,05$).

Обследование по шкале DAS выявило улучшение бытовых навыков по всем показателям («гигиена», «одевание», «положение конечности» и «боль») к моменту всех визитов по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), причем наиболее выраженный эффект отмечался при визитах 3 и 4 (через 1 и 2 мес после инъекции; $p < 0,05$) и сохранялся в течение 3 мес после инъекции ($p < 0,05$). Достоверных различий между препаратами не выявлено (табл. 6).

Оценка по шкале ВАШ и результаты гониометрии показали во всех паттернах в обеих группах достоверное снижение выраженности болевого синдрома по сравнению с исходным уровнем, которое сохранялось до конца исследования, и увеличение объема активных и пассивных движений максимально выраженное через 1 и 2 мес после инъекции.

Оценка качества жизни пациентов по опроснику SF-36 свидетельствовала о достоверном улучшении по показателям «физическое функционирование», «интенсивность боли», «социальное функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «психическое здоровье», «общее состояние здоровья» по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) у пациентов обеих групп практически на момент всех визитов. Случаев неэффективности лечения за время исследования не было.

В течение всего периода наблюдения после инъекции не выявлено значимых отклонений в результатах ЭКГ, а также при физикальном (температура тела, ЧДД, ЧСС) и неврологическом осмотре. Также не зарегистрировано СНЯ. Появление местных реакций через 3 ч после инъекции в ви-

де боли, раздражения, отечности в месте инъекции, а также системных реакций (головная боль, нарушение чувствительности и координации, мышечная слабость) в равной степени отмечено у пациентов обеих групп. Причем при повторных осмотрах пациентов наблюдался полный регресс СНЯ, что подтверждает высокую безопасность применения исследуемого препарата.

Заключение. Первое российское мультицентровое рандомизированное клиническое исследование, посвященное безопасности и эффективности препарата Релатокс® при спастичности руки после ишемического инсульта по праву занимает особое место в ряду проведенных ранее исследований препаратов БТА у пациентов со спастичностью верхней конечности. Анализ результатов этого исследования в нашей стране публикуется впервые в настоящем издании. Публикация опирается на данные, представленные группой российских экспертных центров из различных регионов страны, принимавших участие в реализации этого проекта.

Впервые проанализированы клинические результаты применения отечественного препарата Релатокс®, показаны его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности (отсутствие изменений в результатах лабораторных и инструментальных тестов, малое количество СНЯ и полное отсутствие СНЯ) на популяции российских пациентов. Эффективность же препарата проявилась не только в снижении мышечного тонуса, увеличении объема активных и пассивных движений, но и в уменьшении уровня инвалидизации и боли, улучшении качества жизни пациентов после инъекции.

И хотя данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов и является сравнительным, а не плацебоконтролируемым, полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Релатокс® для практического здравоохранения с целью лечения спастичности верхней конечности после ишемического инсульта. Безусловно, Релатокс® является новым препаратом на российском рынке, многие вопросы пока остаются неизученными и требуют проведения дальнейших детальных исследований для получения более точной и объективной информации об оптимальных дозах, максимально допустимых дозах, количестве точек инъекции в каждую мышцу, длительности эффекта и др.

Крайне важно также довести результаты проведенного исследования до целевой российской медицинской аудитории для большей осведомленности клиницистов о новом препарате, безопасности и эффективности его использования.

Опыт, полученный в этом первом мультицентровом исследовании на территории Российской Федерации будет успешно экстраполирован в практическое здравоохранение и внедрен в схемы реабилитации больных со спастичностью верхней конечности после ишемического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаховская ЛВ, Клочихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):4–10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology

of stroke in Russia according to the results of the territorial-population registry (2009–2010). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013;113(5):4–10. (In Russ.).
2. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Айриян НЮ. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Consilium Medicum. 2005;(1):10–2. [Skvortsova VI,

Stakhovskaya LV, Airiyan NYu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Consilium Medicum. 2005;(1):10–2. (In Russ.).
3. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman R, Young R, Koella W, editors. Disordered motor control. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. P. 485–94.
4. Gracies JM. Pathophysiology of spastic

- paralysis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005 May;31(5):552-71.
5. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S1-13.
 6. Lundstrom E, Smits A, Borg J, Terent A. Four-fold increase in direct costs of stroke survivors with spasticity compared with stroke survivors without spasticity: the first year after the event. *Stroke*. 2010 Feb;41(2):319-24. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558619. Epub 2009 Dec 31.
 7. Lundstrom E, Smits A, Terent A, Borg J. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *J Rehabil Med*. 2010 Apr;42(4):296-301. doi: 10.2340/16501977-0509.
 8. Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 2008 Jun;15(6):533-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02114.x. Epub 2008 Mar 18.
 9. Sheehan G. The neurophysiology of spasticity. In: Barnes MP, Johnson GR, Editors. *Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity*. New York: Cambridge University Press; 2008. P. 9–63.
 10. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011 May; 42(5):1371-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582197. Epub 2011 Mar 17.
 11. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Neurology A.o.C.P.I.i. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP; 2009.
 12. Хатькова СЕ, Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Познякова ЕВ. Оценка клинического профиля пациентов со спастичностью верхней конечности, которым показаны инъекции ботулинического токсина типа А (по данным международного исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(8):23-6. [Khat'kova SE, Orlova OR, Timerbaeva SL, Poznyakova EV. Assessment of the clinical profile of patients with spasticity of the upper limb, which shows the injection of botulinum toxin type A (according to international survey). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(8):23-6. (In Russ.)].
 13. Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.
 14. Bensmail D, Robertson JV, Fermanian C, Roby-Brami A. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 Mar-Apr;24(3):273-81. doi: 10.1177/1545968309347682. Epub 2010 Jan 12.
 15. Brashear A. Spasticity: diagnosis and management. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2016.
 16. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016 Jun;47(6):e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098. Epub 2016 May 4.
 17. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009 Jan;41(1):13-25. doi: 10.2340/16501977-0303.
 18. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1818-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18.
 19. Куликов АЮ, Угрехелидзе ДТ. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулинического токсина при терапии постинсультной спастичности верхней конечности. Фармакоэкономика: Теория и практика. 2014;2(3):28-37. [Kulikov AYU, Ugrehelidze DT. Pharmacoeconomic study of the use of botulinum toxin in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb. *Farmakoekonomika: Teoriya i praktika*. 2014;2(3):28-37. (In Russ.)].
 20. Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Хатькова СЕ и др. Ботулинотерапия в клинической практике. В кн.: Голубев ВЛ, редактор. Избранные лекции по неврологии. Том 2. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. С. 81-103. [Orlova OR, Timerbaeva SL, Khat'kova SE, et al. Botulinum toxin therapy in clinical practice. In: Golubev VL, editor. *Izbrannye leksii po nevrologii*. Tom 2 [Selected lectures in neurology. Vol.2]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. P. 81-103.]
 21. Хатькова СЕ, Конева ЕС, Сидякина ИВ. Комплексная реабилитация больных с постинсультной спастичностью руки. Практическое руководство для врачей. Москва: ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; 2011. [Khat'kova SE, Koneva ES, Sidiyagina IV. *Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh s postinsul'tnoi spastichnost'yu ruki*. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Comprehensive rehabilitation of patients with post-stroke spasticity of the hand. A practical guide for physicians]. Moscow: FGBU «Lechebno-reabilitatsionnyi tsentr» Minzdravsotsrazvitiya Rossii; 2011.]
 22. Хатькова СЕ, Орлова ОР, Ботина АЮ и др. Основные принципы ведения пациентов с нарушением тонуса после очагового повреждения головного мозга. Consilium Medicum. 2016;18(2.1):25–33. [Khat'kova SE, Orlova OR, Botsina AYU, et al. The basic principles of managing the patients with impaired tone after focal brain damage. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):25–33. (In Russ.)].
 23. Райцева СС. Особенности проведения эстетической ботулинотерапии препаратом Релатокс®. Клинический опыт. Метаморфозы. 2017; (17):74-91. [Raitseva SS. The features of the aesthetic botulinum toxin therapy with Relatox®. *Clinical experience. Metamorfozy*. 2017; (17):74-91. (In Russ.)].

Поступила 14.01.2017

Исследование проведено при поддержке Федерального государственного предприятия Научно-производственное объединение «Микроген» Минздрава России, филиал предприятия в г. Уфе «Иммунопрепарат». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.