Опыт применения ксеомина в коррекции спастичности руки в ранний восстановительный период инсульта

Е.В. КОСТЕНКО[1, 3], Л.В. ПЕТРОВА[1], П.А. ГАНЖУЛА[3], Л.Н. ЛИСЕНКЕР[3], О.В. ОТЧЕСКАЯ[3], А.А. ХОЗОВА[3], А.Н. БОЙКО[2]*

Experience in using xeomin in the treatment of arm and hand spasticity in the early rehabilitation phase of stroke

E.V. KOSTENKO, L.V. PETROVA, P.A. GANZHULA, L.N. LISENKER, O.V. OTCHESKAYA, A.A. KHOZOVA, A.N. BOIKO

[1]Поликлиника восстановительного лечения №7, [2]кафедра неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, [3]окружные неврологические отделения, Москва

Инъекции препарата ботулотоксина типа А ксеомина в составе комплексных реабилитационных программ с целью снижения спастичности руки получили 28 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта. Инъецировали по стандартной схеме следующие мышцы: *m. biceps brachii*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor carpi ulnaris*, *m. flexor carpi radialis*. Общая доза препарата составила 200 ЕД при умеренной (2—3 балла по шкале Ashworth) и 300 ЕД при выраженной (3—4 балла по шкале Ashworth) спастичности. Эффективность и безопасность лечения оценивали до начала терапии и через 2, 4, 8, 12 и 16 нед после инъекции препарата. Ксеомин достоверно ($p<0,05$) уменьшал мышечный тонус у больных с постинсультной спастичностью руки разной степени выраженности. Клинический эффект прослеживался через 2 нед после инъекции, достигал максимума к 4-й неделе и затем постепенно угасал к 16-й неделе наблюдения. При этом улучшенная функциональная активность паретичной руки (по отчету самого пациента и ухаживающих за ним) сохранялась до 12-й недели наблюдения. Наиболее эффективным лечение было в группе пациентов с умеренной спастичностью. Проведенный корреляционный анализ подтвердил, что с увеличением давности заболевания степень выраженности спастичности нарастает, что снижает эффективность реабилитации. В указанных дозах лечение ксеомином было безопасным, серьезных побочных эффектов отмечено не было.

Ключевые слова: *постинсультная спастичность руки, ботулинотерапия, ксеомин.*

To reduce arm and hand spasticity, 28 patients in the early rehabilitation phase of ischemic hemisphere stroke received injections of the botulinum toxin A preparation xeomin in the content of complex rehabilitation programs. The following muscles: *m. biceps brachii*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor carpi ulnaris*, *m. flexor carpi radialis* were injected according to standard scheme. The total dose of drug was 200U in moderate (2—3 scores on the Ashworth scale) and 300U in marked (3—4 scores on the Ashworth scale) spasticity. Efficacy and safety of treatment was assessed at baseline and 2, 4, 8, 12, 16 weeks after injections. Xeomin significantly ($p<0.05$) reduced muscle tonus in patients with post-stroke spasticity of different severity. Clinical effect was seen 2 weeks after injection, it reached maximum at week 4 and then slowly decreased to week 16. The improved functional activity of the paretic arm (due to patient's and caregiver's reports) remained for to 12 weeks. The treatment was most effective in the group of patients with moderate spasticity. The correlation analysis confirmed that the severity of spasticity increased with the disease duration that reduced rehabilitation efficiency. The treatment with xeomin was safe, no serious side-effects were found.

Key words: *post-stroke arm spasticity, botulinum treatment, xeomin.*

Разработка эффективных методов восстановительного лечения больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), является важной медико-социальной проблемой [3, 5]. У 27—43% пациентов, перенесших инсульт, выявляются нарушения двигательной функции руки в виде спастичности мышц [8, 18, 21]. Спастичность мышц верхней конечности при постинсультном парезе распределяется неравномерно: она больше выражена в аддукторах плеча, сгибателях руки, пронаторах предплечья. Выделяют так называемые паттерны спастичности, характерные для разных суставов и мышц верхней конечности (аддукция и внутренняя ротация плеча, согнутый локоть, согнутое запястье, сжатый кулак, клешневидная кисть). В отсутствие лечения по мере нарастания спастичности формируются мышечные контрактуры, что приводит к появлению патологических положений конечности с утратой ее функции, нарастает риск развития болевого синдрома и пролежней и, в конечном итоге, затрудняется участие пациента в реабилитационных мероприятиях [2, 8, 9].

Независимо от клинических форм постинсультной спастичности верхней конечности лечение следует начи-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: boykoan@gmail.com

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:1:29

нать как можно раньше. По мнению некоторых авторов, недостаточная эффективность терапии спастичности связана с поздним началом реабилитации — после развития структурных изменений скелетных мышц, поддерживающих и усугубляющих спастичность. Лечение в ранние сроки с момента развития инсульта (до 1 года) существенно улучшает двигательные функции, поскольку снижение спастичности способно предотвратить формирование контрактур и повысить эффективность реабилитации в период максимальной пластичности центральной нервной системы. Установлено, что биомеханический компонент спастичности наиболее резистентен к лечению, поэтому вопрос о назначении специфической антиспастической терапии должен быть решен как можно раньше, до развития структурно-функциональных изменений скелетных мышц. Результативность реабилитационных технологий в плане предупреждения спастичности у больных в ранние сроки после инсульта (до 3 мес) достигает 30%, после 24 мес восстановительные процессы индивидуальны [2, 6, 8, 22].

Основной задачей коррекции спастичности является уменьшение аномального сенсорного входа для снижения повышенной активности α-мотонейронов (патогенетический принцип). С этой целью используются физические (уход, физиотерапия, кинезитерапия, лечение положением, лечение растяжением, ортезирование, шинирование), медикаментозные, хирургические методы коррекции спастичности, ботулинотерапия. Как правило, лучший результат достигается при сочетании разных методов лечения [4—6].

Среди методов восстановительного лечения больных с постинсультной спастичностью особого внимания заслуживает ботулинотерапия. Данный метод в течение многих лет применяется при постинсультной спастичности в руке. Использование ботулинического токсина показано, если у больного, перенесшего инсульт, имеется повышенный мышечный тонус без контрактуры, а также отмечаются боль, мышечные спазмы, снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанные со спастичностью этой мышцы. Действие ботулинического токсина при внутримышечном введении обусловлено блокированием нервно-мышечной передачи в связи с подавлением высвобождения нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель [2, 10, 22]. Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина наблюдается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2—6 мес, после чего может потребоваться повторная инъекция. Лучшие результаты отмечаются при использовании ботулинического токсина в ранние сроки с момента заболевания и легкой степени пареза конечности. Применение ботулинического токсина особенно эффективно в случаях, когда имеется высокий тонус мышц-сгибателей запястья и пальцев, ухудшающий двигательную функцию паретичной руки [2, 10, 22].

Использование ботулотоксина типа А (БТА) для лечения спастичности руки имеет несколько преимуществ. Этот метод прост в исполнении, применим в амбулаторных условиях, не требует анестезии, БТА также не вызывает потерю чувствительности и дизестезию. К настоящему времени проведено достаточное количество рандомизированных двойных слепых исследований, показавших эффективность препаратов БТА ботокса и диспорта в лечении постинсультной спастичности верхних и нижних конечностей [1, 7, 11—13, 17, 22].

Известно, что в структуре молекулы БТА помимо активной части содержатся комплексобразующие белки, обладающие адъювантным действием к синтезу антител против ботулотоксина, что снижает терапевтическую активность его препаратов. В этой связи представляет интерес препарат БТА нового поколения — ксеомин, главными достоинствами которого являются практически полное отсутствие комплексобразующих белков, а также меньшая стоимость в сравнении с ботоксом и диспортом. Ксеомин содержит чистый активный нейротоксин типа А, что обеспечивает ботулинотерапию с минимальной антигенной и белковой нагрузкой на организм. По эффективности ксеомин сравним с ботоксом, что продемонстрировано в ряде зарубежных исследований [12, 15, 17].

Цель данного исследования — оценка эффективности препарата БТА ксеомина в комплексной реабилитации у больных с постинсультной спастичностью руки в ранний восстановительный период инсульта.

Материал и методы

Под наблюдением находились 28 больных, 15 женщин и 13 мужчин в возрасте от 38 до 72 лет (средний — 57,2±6,4 года), в раннем восстановительном периоде инсульта, проходивших курс реабилитации на базе 5 окружных неврологических отделений Москвы (ЦАО, СВАО, ЗАО, ЮЗАО, ЮВАО).

Давность перенесенного инсульта колебалась от 28 до 182 дней, составляя в среднем 98,5±31,9 дня. ОНМК по ишемическому типу диагностировано у 20 (71,4%) пациентов, по геморрагическому типу — у 8 (28,6%). У всех пациентов наблюдалась полушарная локализация очага поражения: ОНМК в правом полушарии — у 46,4%, в левом — у 53,6%. Основными заболеваниями, явившимися причиной развития инсульта у обследованных больных, были гипертоническая болезнь, атеросклероз и их сочетание. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям исключения относились мышечные контрактуры в суставах руки (мышечная контрактура определялась как грубое ограничение объема движений в суставе при пассивном растяжении), предшествующее лечение ботулиническим токсином, блокадами фенолом или алкоголем по поводу спастичности руки. До включения в исследование пероральные миорелаксанты различных групп получали 20 обследованных больных: сирдалуд — 13 пациентов, баклосан — 4, мидокалм — 3. Перевод этих больных на лечение ксеомином осуществлялся не ранее чем через 1 нед после отмены пероральных антиспастических препаратов.

Все больные получали комплекс реабилитационных мероприятий по индивидуальной программе. Также всем пациентам проводилась ботулинотерапия с помощью препарата БТА ксеомина, который вводился однократно по стандартной схеме в мышцы плеча и предплечья в общей дозе 200 ЕД при умеренной и в дозе 300 ЕД при выраженной спастичности. Инъецировали следующие мышцы: *m. biceps brachii*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor carpi ulnaris*, *m. flexor carpi radialis*. Инъекции проводили в области двигательных зон по анатомическим ориентирам, как при рутинной электромиографии.

Всем пациентам помимо общеклинического обследования проводилась оценка неврологического статуса с использованием современных тестов и шкал. Для оценки спастичности в проксимальном и дистальном отделах руки применяли шкалу Ashworth (от 0 до 4 баллов). Для расчета баллов по шкале нетрудоспособности больных просили оценить 4 сферы, которые часто страдают из-за спастичности руки: способность продеть больную руку через рукав одежды; гигиена (степень мацерации, чистота ладони и кисти, способность раскрыть больную руку для мытья ладони и постригания ногтей); положение конечности; боль (интенсивность боли и дискомфорта). Степень функционального ухудшения оценивалась от 0 (нет ухудшения) до 3 баллов (тяжелое ухудшение). Модифицированная шкала нагрузки на лицо, осущест-

вляющее уход, разработана для измерения влияния спастичности на функциональные возможности и процедуры по уходу при гемипарезе руки по следующим 5 направлениям: мытье ладони, стрижка ногтей, мытье подмышки, продевание руки в рукав, наложение лангеты на пораженную руку. Тяжесть оценивали по шкале от 0 (нет затруднений) до 4 (невозможность выполнить задачу). По шкале общего клинического впечатления (CGI) респондерами считались те больные, физическое состояние которых на определенный момент терапии соответствовало 1 или 2 баллам по шкале CGI. Данная шкала использовалась для регистрации улучшения функционального состояния руки на моменты повторных осмотров на фоне терапии ксеомином. Как эффективность лечения по данной шкале рассматривались 3 степени улучшения состояния пациентов, а отсутствие изменений и 3 категории ухудшения определялись как нечувствительность к лечению.

По степени выраженности спастичности в дистальном отделе паретичной руки больные были разделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 20 больных с умеренной спастичностью — от 2 до 3 баллов по шкале Ashworth. Во 2-ю подгруппу были включены 8 пациентов с выраженной спастичностью — 4 балла по шкале Ashworth. Оценку неврологического статуса, спастичности и двигательной функции руки (в баллах) проводили до начала терапии (1-й визит) и через 2, 4, 8, 12 и 16 нед после лечения (2—5-й визиты).

Безопасность ксеомина оценивали в соответствии с сообщениями о побочных эффектах. Опрос относительно наличия побочных эффектов и осмотр на выявление дисфагии проводили при каждом оценочном визите больного.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол пациента и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

При изучении влияния ксеомина на выраженность спастичности руки было установлено уменьшение показателей спастичности по шкале Ashworth уже через 2 нед после инъекции препарата, однако эти изменения не достигали степени статистической значимости. У больных 1-й подгруппы через 4 нед после начала лечения наблюдалось достоверное снижение степени спастичности в каждом суставе, однако степень снижения тонуса была более выражена в дистальном отделе (табл. 1).

У пациентов 2-й подгруппы через 4 нед после введения ксеомина также наблюдалось статистически значимое улучшение оценок по шкале Ashworth как в проксимальном, так и в дистальном отделах конечности. Однако эффект не был значимым в пронаторах предплечья и сгибателе большого пальца паретичной кисти (см. табл. 1).

Анализ длительности эффекта показал, что на протяжении 8-недельного периода наблюдения улучшение по шкале Ashworth сохранялось в паретичной руке у больных 1-й подгруппы в запястье и пальцах кисти, а в подгруппе пациентов с выраженной спастичностью стойкий эффект наблюдался в пальцах кисти (см. табл. 1). При обследовании через 16 нед после начала лечения степень спастичности у больных 1-й подгруппы практически не отличалась от исходных значений, в то же время во 2-й подгруппе выраженность спастичности в дистальном отделе оставалась несколько ниже, чем до начала лечения.

При изучении размаха эффекта к 4-й неделе (лучшие результаты) оказалось, что число больных, у которых отмечалось уменьшение спастичности на 2 балла по шкале Ashworth во всех суставах было достоверно ($p<0,05$) выше во 2-й подгруппе больных с выраженной спастичностью по сравнению с 1-й подгруппой.

Полученные результаты подтверждаются при сравнительном изучении уровня функциональной активности по шкале оценки нетрудоспособности. У больных с исходно умеренной спастичностью уже через 2 нед после введения препарата прослеживалось существенное уменьшение боли в паретичной конечности и облегчение ухода за кистью. Через 4 нед от начала лечения по всем категориям наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$) улучшение показателя выполнения действия. Данный эффект был максимально выражен через 4—12 нед после введения препарата и уменьшался к концу 4-го месяца после инъекции ксеомина. При тестировании через 16 нед у больных с исходно умеренной спастичностью уровень выполнения действий, связанных с работой кисти (мытье ладони, постригание ногтей), снизился, но оставался несколько выше, чем до начала лечения. Показатели работы проксимальной группы мышц (продевание руки в рукав) вернулись к исходным значениям (табл. 2).

У больных 2-й подгруппы с исходной выраженной спастичностью результаты были несколько иными. Достоверное улучшение касалось преимущественно показателей, характеризующих функцию проксимального отдела руки (продевание руки в рукав). Отмечалось достоверное ($p<0,05$) снижение баллов начиная с 4-й недели после инъекции ксеомина. Эффект сохранялся и через 12 нед терапии, постепенно угасая к моменту окончания наблюдения. Улучшение наблюдалось также в отношении гигиены ладони: через 4 и 8 нед лечения пациенты отмечали достоверно ($p<0,05$) меньшие трудности в раскрытии ладони (см. табл. 2). Положение конечности через 4, 8, 12 и 16 нед у большинства больных данной подгруппы практи-

Таблица 1. **Динамика выраженности спастичности по шкале Ashworth (в баллах) у больных с умеренной (1-я подгруппа, *n*=20) и выраженной (2-я подгруппа, *n*=8) постинсультной спастичностью руки**

Срок наблюдения	Локоть		Запястье		Пальцы		Большой палец		Пронаторы предплечья	
	подгруппа									
	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
Исходно	2,35±0,45	3,0±0,25	2,7±0,42	3,63±0,48	2,75±0,38	3,9±0,22	2,6±0,48	3,63±0,56	2,55±0,5	3,38±0,47
Через 2 нед	2,15±0,5	2,63±0,47	2,3±0,42	3,25±0,56	2,45±0,5	3,63±0,47	2,3±0,42	2,75±0,75	1,95±0,28	2,75±0,38
Через 4 нед	1,2±0,3*	2,12±0,22*	1,35±0,46*	2,25±0,38*	1,2±0,4*	2,75±0,38*	1,3±0,42*	2,25±0,38	1,2±0,32*	2,38±0,47
Через 8 нед	1,9±0,7	2,0±0,25	1,4±0,48*	2,63±0,63	1,35±0,5*	2,5±0,5*	1,5±0,5	2,63±0,47	1,75±0,6	2,38±0,47
Через 12 нед	2,2±0,3	2,63±0,47	2,1±0,18	3,25±0,38	2,4±0,54	3,38±0,47	2,05±0,19	3,25±0,38	2,2±0,32	2,88±0,44
Через 16 нед	2,25±0,37	2,75±0,38	2,55±0,5	3,5±0,5	2,7±0,42	3,63±0,47	2,55±0,5	3,75±0,38	2,65±0,46	3,25±0,38

Примечание. Здесь и в табл. 3: *$p<0,05$ — достоверные различия с исходным показателем.

чески не менялось. Показатели дискомфорта конечности на протяжении всего периода терапии имели тенденцию к уменьшению, однако динамика не достигала уровня статистической значимости.

При опросе родственников и опекунов, осуществляющих уход за обследуемыми больными, были получены другие результаты. По мнению ухаживающих, через 4 нед после инъекции ксеомина пациенты со значительными трудностями или неспособные продеть руку в рукав или открыть спастичную руку для мытья или постригания ногтей, показали наибольшее улучшение (табл. 3). В подгруппе больных с умеренной спастичностью ухаживающие также отмечали нарастание функциональной самостоятельности пациентов: на фоне проведения комплексной реабилитации с включением ксеомина облегчились постригание ногтей (функция кисти) у 20% больных и продевание паретичной руки в рукав (функция плеча) — у 15%.

К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности при балльной оценке по шкале CGI наблюдали у 26 (92,9%) пациентов, в том числе очень хороший терапевтический эффект — у 3 (10,7%), хороший — у 14 (50,1%) и удовлетворительный — у 9 (32,1%). Отсутствие эффекта и минимальный клинический результат наблюдали у пациентов 2-й подгруппы с выраженной спастичностью. Клиническая эффективность оказалась выше при лечении пациентов 1-й подгруппы с умеренной спастичностью за счет достоверного ($p<0,05$) уменьшения степени пареза как в проксимальном, так и в дистальном отделах верхней конечности.

Для выяснения механизма формирования лечебного эффекта при применении методов восстановительного

Таблица 2. **Динамика показателей функциональной активности руки по шкале оценки нетрудоспособности у пациентов с умеренной (1-я подгруппа, *n*=20) и выраженной (2-я подгруппа, *n*=8) постинсультной спастичностью (% пациентов)**

Срок наблюдения и оценка	Гигиена руки		Продевание руки в рукав		Положение конечности		Боль	
	подгруппа							
	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
Исходно								
3 балла	0	87,5	0	75	0	100	0	75
2 балла	50	12,5	30	25	30	0	40	12,5
1 балл	50	0	70	0	70	0	60	12,5
0 баллов	0	0	0	0	0	0	0	0
Через 2 нед								
3 балла	0	87,5	0	62,5	0	100	0	62,5
2 балла	30	12,5	30	37,5	20	0	15	25
1 балл	70	0	70	0	80	0	85	12,5
0 баллов	0	0	0	0	0	0	0	0
Через 4 нед								
3 балла	0	25	0	37,5	0	87,5	0	50
2 балла	20	75	5	50	5	12,5	5	12,5
1 балл	80	0	95	12,5	95	0	95	37,5
0 баллов	0	0	0	0	0	0	0	0
p	0,046	0,02	0,03	<0,001	0,03	н/д	<0,001	н/д
	χ^2=3,96	χ^2=5,95	χ^2=4,33	χ^2=32,45	χ^2=4,33		χ^2=7,03	
Через 8 нед								
3 балла	0	37,5	0	50	0	75	0	50
2 балла	20	62,5	20	50	5	25	10	12,5
1 балл	80	0	80	0	95	0	90	37,5
0 баллов	0	0	0	0	0	0	0	0
p	0,046	0,04	н/д	<0,001	0,03	н/д	0,028	н/д
	χ^2=3,96	χ^2=30,3		χ^2=13,3	χ^2=4,33		χ^2=4,8	
Через 12 нед								
3 балла	0	50	0	62,5	0	87,5	0	50
2 балла	30	50	20	37,5	5	12,5	10	25
1 балл	70	0	80	0	95	0	90	25
0 баллов	0	0	0	0	0	0	0	0
p	н/д	н/д	н/д	н/д	0,03	н/д	0,028	н/д
					χ^2=4,33		χ^2=4,8	
Через 16 нед								
3 балла	0	62,5	0	62,5	0	100	0	62,5
2 балла	45	37,5	30	37,5	30	0	30	25
1 балл	55	0	70	0	70	0	70	12,5
0 баллов	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. Достоверность различий дана по отношению к исходным данным.

Таблица 3. **Эффективность лечения постинсультной спастичности руки по данным ухаживающих за больными (число пациентов, способных обеспечить ухаживающим за ними определенные действия)**

Функциональная активность	1-я подгруппа (n=20)		2-я подгруппа (n=8)	
	n	%	*n*	%
Мытье ладони				
исходно	13	65	3	37,5
через 4 нед	15	75*	6	75*
Постригание ногтей				
исходно	8	40	2	25
через 4 нед	12	60	4	50
Продевание руки сквозь рукав				
исходно	13	65	3	37,5
через через 4 нед	16	80	5	62,5
Мытье подмышки				
исходно	13	65	3	37,5
через 4 нед	16	80	4	50
Наложение лангеты				
исходно	15	75	3	37,5
через 4 нед	18	90	5	62,5

лечения у больных с различной тяжестью проявления постинсультной спастичности был проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями через 4 и 16 нед. У больных 1-й подгруппы он выявил тесную взаимосвязь между показателями состояния мышечного тонуса через 4 нед после инъекции ксеомином и давностью заболевания (r=0,58; p<0,01). У пациентов 2-й подгруппы с исходно выраженной спастичностью при корреляционном анализе была выявлена обратная статистически значимая связь между состоянием тонуса в дистальном отделе руки через 4 и 16 нед и показателями функциональной независимости (r=–0,51; p<0,064 и r=–0,92; p<0,001 соответственно).

Побочные эффекты и переносимость ксеомина

Серьезных нежелательных явлений, угрожающих жизни, или инвалидизирующих побочных эффектов, связанных с лечением ксеомином, отмечено не было. Побочные эффекты легкой или средней степени выраженности были зарегистрированы у 5 (17,9%) больных и были представлены общей слабостью легкой и умеренной степени выраженности — у 4 (14,3%) пациентов, кожной сыпью — у 1 (3,6%). Общая слабость (без нарушения функции глотания и дыхания) наблюдалась у 4 пациентов 2-й подгруппы с выраженной спастичностью и, вероятно, была обусловлена введением большей дозы препарата (300 ЕД). Слабость беспокоила пациентов в течение 2 нед после инъекции, дополнительных назначений не проводили. Кожная сыпь у 1 больного возникла через 1 день после введения ксеомина, имела транзиторный характер, самостоятельно регрессировала в течение 5 дней.

Обсуждение

Ограничение широкого применения ботулинического токсина для коррекции постинсультной спастичности в нашей стране во многом вызвано с его высокой стоимостью. Фармакоэкономическим аспектам ботулинотерапии отводится немало места в зарубежных исследованиях. В работе C. Wallesch и соавт. [19] было показано, что сочетание физиотерапии с БТА при лечении спастичности оказывается в 3 раза эффективнее, чем комбинация физиотерапии с баклофеном, и в 10 раз более эффективно по сравнению с изолированной физиотерапией. При этом прямые затраты на лечение существенно не отличаются. В исследовании P. Radensky и соавт. [16], посвященном анализу «затраты-эффективность» разных стратегий терапии спастичности после инсульта и черепно-мозговой травмы, продемонстрирована бóльшая эффективность ботулинотерапии для коррекции спастичности верхней и нижней конечности. Средняя годовая стоимость лечения пациента со спастичностью верхней конечности при использовании БТА была ниже, чем без БТА. В то же время применение перорального баклофена существенно увеличивало среднегодовую стоимость лечения спастичности нижней конечности в связи с увеличением объема медицинских вмешательств у этих пациентов и необходимостью коррекции побочных эффектов баклофена. Показательна работа A. Ward и соавт. [20], в которой продемонстрировано, что при сравнении стоимости лечения постинсультной спастичности с использованием пероральных лекарственных средств и ботокса в последнем случае отмечается бóльшая экономическая эффективность.

В этой связи актуально появление нового препарата БТА ксеомина, который лишен антигенной нагрузки ввиду отсутствия комплексобразующих белков, а также обладает меньшей стоимостью в сравнении с ботоксом и диспортом.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными предыдущих открытых испытаний ксеомина [12, 13—15, 17]. Показано, что ксеомин статистически значимо уменьшает мышечный тонус у больных с постинсультной спастичностью руки разной степени выраженности. Лечение было эффективным и безопасным при применении доз ксеомина 200 и 300 ЕД. Клинический эффект прослеживался через 2 нед после инъекции, достигал максимума к 4-й неделе и затем постепенно угасал примерно через 16 нед наблюдения.

Следует отметить, что результаты оценочных шкал не всегда были сопоставимы. Так, статистически значимое улучшение по шкале спастичности Ashworth наблюдалось

к 4-й неделе после введения препарата с последующим ухудшением показателей тестирования. В то же время улучшенные результаты функциональной активности паретичной руки сохранялись до 12-й недели наблюдения. Анализ эффективности ксеомина выявил, что больные, испытывающие существенные трудности или неспособные продеть руку в рукав или открыть спастичную руку для мытья или постригания ногтей, демонстрировали наибольшее улучшение по окончании лечения. На наш взгляд, использованные индивидуализированные шкалы «достижение цели» (например, оценка способности продевать спастичную руку через рукав одежды) предоставляют более убедительный результат лечения.

Недостаточное функциональное улучшение у части пациентов, особенно с высокой степенью спастичности, может объясняться выбором инъецированных мышц. В настоящем исследовании был использован стандартный протокол инъекций ботулотоксина для всех больных. Индивидуальный подход к коррекции спастичности у каждого пациента показал бы лучшую эффективность относительно восстановления функциональных возможностей паретичной руки.

Спастичность часто ассоциируется с мышечной болью. В исследованной популяции пациенты с умеренной спастичностью большей частью не жаловались на боль в паретичной конечности. Только 40% из них обращали внимание на умеренный дискомфорт в руке. После инъекции ксеомина наряду со снижением мышечного тонуса с 4-й по 12-ю неделю наблюдалось статистически значимое снижение боли и дискомфорта в руке. Для пациентов с выраженной спастичностью мышечная боль была значимым симптомом и встречалась у 87,5% больных (2—3 балла по шкале). Тем не менее терапия ксеомином не уменьшила выраженность дискомфорта у данной категории больных. Таким образом, по результатам настоящего исследования невозможно сделать вывод относительно эффективности ксеомина в лечении мышечной боли или болезненных мышечных спазмов у больных данной группы.

В заключение следует отметить, что одной из современных тенденций в терапии инсульта является концепция ранней реабилитации. Профилактика и снижение спастичности позволяют улучшить двигательную функцию руки, предупредить формирование контрактур и аномальных положений конечности, снижающих качество жизни больных и затрудняющих уход за ними. Проведенный корреляционный анализ подтвердил, что с увеличением давности заболевания степень выраженности спастичности нарастает, что снижает эффективность реабилитации пациента. Применение препарата БТА ксеомина в комплексной реабилитации больных после ОНМК с постинсультной спастичностью является патогенетически и экономически обоснованным, что позволяет рекомендовать препарат для включения в реабилитационные программы в ранние сроки после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бакхейт А.М.О. и др. (Bakheit A.M.O., Thilmann A.F., Ward A.B. et al.)* Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое дозоранжирующее сравнительное исследование эффективности и безопасности трех доз ботулинического токсина типа А (Dysport) с плацебо при лечении постинсультной спастичности руки. Stroke 2000; 31: 2402—2406.
2. *Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Костенко Е.В.* Методологические основы лечения спастичности. Медико-социальные аспекты лечения спастичности в практике врача-невролога. Материалы научно-практической конференции. М 2010; 6—9.
3. *Боголепов Н.К.* Нарушения двигательных функций при сосудистых поражениях головного мозга. М: Медгиз 1953; 400.
4. *Воробьева О.В.* Нарушение мышечного тонуса в постинсультном периоде: вопросы терапии. Consilium Medicum 2004; 6: 12.
5. *Гехт А.Б., Бурд Г.С., Селихова М.В., Яиш Ф.К., Беляков В.В.* Нарушения мышечного тонуса и их лечение в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 1998; 10: 248—251.
6. *Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В.* Реабилитация неврологических больных. М: МЕДпресс-информ 2008; 560.
7. *Кати Г.Н., Детремблер К., Блейенхеуфт К., Делтомбе Т., Леджен Т.М.* Влияние инъекций ботулинического токсина в мышцы нижней конечности на выраженность неврологических нарушений, уровень физической, социальной активности и качество жизни при тугоподвижности в коленном суставе после инсульта. Stroke (Российское издание) 2009; 48—57.
8. *Малахов В.А.* Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. Международный неврологический журнал 2010; 5: 35.
9. *Парфенов В.А.* Постинсультная спастичность и ее лечение. Рус мед журн 2006; 14: 9: 261: 689—693.
10. Спастичность у взрослых: руководство использования ботулотоксина. Национальные стандарты лечения. Великобритания: Королевский медицинский колледж 2009.
11. *Хатькова С.Е.* Применение ботулотоксина типа А (диспорт) в комплексной терапии пациентов с постинсультной спастичностью. Журн неврол и психиат 2008; 12: 57—59.
12. *Хатькова С.Е.* Использование ксеомина при лечении постинсультной спастичности. Журн неврол и психиат 2010; 8: 62—64.
13. *Barnes M., Schnitzler A., Medeiros L., Aguilar M., Lehnert-Batar A., Minnasch P.* Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies--a randomized parallel-group study. Acta Neurol Scand 2010; 122: 4: 295—302. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01354.x. Epub 2010 Apr 26.
14. *Kanovský P., Slawek J., Denes Z., Platz T., Sassin I., Comes G., Grafe S.* Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Clin Neuropharmacol 2009; 32: 5: 259—265.
15. *Mukai Y., Kaji R.* Use of Botulinum Neurotoxin Therapy Brain Nerve 2011; 63: 7: 775—784.
16. *Radensky P.W., Archer J.W., Dournaux S.F., O'Brien C.F.* The estimated cost of managing focal spasticity: a physician practice patterns survey. Neurorehabil Neural Repair 2001; 15: 57—68.
17. *Sattler G., Callander M.J., Grablowitz D., Walker T., Bee E.K., Rzany B., Flynn T.C., Carruthers A.* Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. Dermatol Surg 2010; 36: Suppl 4: 2146—2154. doi: 10.1111/j.1524—4725.
18. *Urban P.P., Wolf T., Uebele M., Marx J.J., Vogt T., Stoeter P., Bauermann T., Weibrich C., Vucurevic G.D., Schneider A., Wissel J.* Occurence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke 2010; 41: 9: 2016—2020. Epub 2010 Aug 12.
19. *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. Eur J Neurol 1997; 54: 2 Suppl: 53—57.
20. *Ward A., Roberts G., Warner J., Gillard S.* Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. J Rehabil Med 2005; 37: 252—257.
21. *Watkins C.L., Leathley M.J., Gregson J.M., Moore A.P., Smith T.L., Sharma A.K.* Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil 2002; 16: 5: 515—522.
22. *Yelnik A.P.* Pharmacology and upper limb poststroke spasticity: a review. International Society of Prosthetics and Orthotics Ann Readapt Med Phys 2004; 47: 8: 575—589.