

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 119



12'2019

Выпуск 2

ИНСУЛЬТ

МЕДИА  СФЕРА

Комбинация миорелаксантов центрального и периферического действия в лечении постинсультной спастичности

© Д.А. ИСКРА¹, А.П. КОВАЛЕНКО¹, М.А. КОШКАРЕВ², Д.Н. ФРУНЗА¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²Филиал №5 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение электронейромиографических (ЭНМГ) показателей и оценка терапевтической эффективности комбинации миорелаксантов центрального (баклофен, препарат баклосан) и периферического (инкоботулотоксин, препарат ксеомин) действия для коррекции постинсультной спастичности (ПИС).

Материал и методы. Обследованы 96 пациентов с ПИС верхних и нижних конечностей, разделенных на две группы в зависимости от проведенного лечения: 56 пациентов, включенных в 1-ю группу, получали монотерапию препаратом ксеомин; 40 пациентов, вошедших во 2-ю группу, — комбинированную терапию ксеомином и баклосаном. Ксеомин вводился в соответствии с паттерном спастичности, суммарная доза достигала 800 Ед, Баклосан применялся перорально по 10 мг 3 раза в день. Использовались шкалы для оценки выраженности пареза и спастичности (MRCS, MAS и Тардье), активности и участия больных в повседневной жизни (Бартел, Рэнкина, индекс мобильности Ривермид, тест комфортной ходьбы, LASIS). Проводились ЭНМГ и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), определялись: М-ответ, Н-рефлекс, F-волна, время центрального проведения. Исследование было проведено по 4 контрольным точкам, общая продолжительность составила 120 сут.

Результаты и заключение. Выявлено потенцирование действия периферического и центрального миорелаксантов и пролонгирование эффекта ксеомина (выражалось в снижении числа инъекционных сессий с 7—8 до 5—6). Использование ксеомина в общей дозировке до 800 Ед показало его эффективность и безопасность для лечения спастичности верхней и нижней конечностей. Данные ЭНМГ и ТМС позволили сделать вывод о механизмах лечебного эффекта комбинированной (ксеомин и баклосан) и монотерапии (ксеомин) спастичности.

Ключевые слова: спастичность, электромиография, М-ответ, Н-рефлекс, F-волна, транскраниальная магнитная стимуляция, время центрального проведения, баклосан, ботулинический токсин, инкоботулотоксин, ксеомин, шкала оценки спастичности.

Информация об авторах:

Искра Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Коваленко А.П. — <https://orcid.org/0000-0001-5762-5632>

Кошкарев М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8908-8517>

Фрунза Д.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2137-9841>

Как цитировать:

Искра Д.А., Коваленко А.П., Кошкарев М.А., Фрунза Д.Н. Комбинация миорелаксантов центрального и периферического действия в лечении постинсультной спастичности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119 (12 вып. 2):51-57. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912251>

Combination of central and peripheral muscle relaxants in the treatment of post-stroke spasticity

© D.A. ISKRA¹, A.P. KOVALENKO¹, M.A. KOSHKAREV², D.N. FRUNZA¹

¹Kirov Medical-Military Academy, St-Petersburg, Russia

²Branch N 5 Vishnevsky 3th Central Military Clinical Hospital, Sergiev Posad, Russia

Abstract

Objective. To study the electromyographic (EMG) parameters and to evaluate the therapeutic efficacy of a combination of central (baclofen, baclosan) and peripheral (incobotulotoxinA, xeomin) muscle relaxants in the treatment of post-stroke spasticity (PSS).

Material and methods. Ninety-six patients with PSS of upper and lower limbs were divided into 2 groups: the first group ($n=56$) was treated with xeomin and the second ($n=40$) received combined therapy of xeomin and baclofen. Xeomin was administered according to the pattern of spasticity. The total dosage reached 800 U. Baclofen was used orally in a dose of 10 mg 3 times a day. The scales of paresis and spasticity assessment (MRCS, MAS and Tardieu), activity and participation of patients in everyday life (Bartel, Rankin, Rivermead mobility Index, comfortable walking test, LASIS) were used. EMG and transcranial magnetic stimula-

Автор, ответственный за переписку: Коваленко Александр Павлович — e-mail: kvlnko73@gmail.com

Corresponding author: Kovalenko A.P. — e-mail: kvlnko73@gmail.com

tion (TMS) were performed. M-response, H-reflex, F-wave, central conduction time were determined. The total duration of the study was 120 days. Patients were assessed at 4 points.

Results and conclusion. Potentiation of peripheral and central muscle relaxants and prolongation of the effect of xeomin was revealed (it was expressed in the reduction of the number of injection sessions from 7—8 to 5—6). The use of xeomin in a total dosage of up to 800 U has shown its efficacy and safety for the treatment of spasticity of the upper and lower limbs. The results of EMG and TMS shed a light on the mechanisms of the therapeutic effect of combined (xeomin+baclosan) and monotherapy (xeomin) spasticity.

Keywords: spasticity, electromyography, M-response, H-reflex, F-wave, transcranial magnetic stimulation, central conduction time, baclofen, botulinum neurotoxin, incobotulotoxin A, xeomin, scale for assessment of spasticity.

Information about the authors:

Iskra D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Kovalenko A.P. — <https://orcid.org/0000-0001-5762-5632>

Koshkarev M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8908-8517>

Frunza D.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2137-9841>

To cite this article:

Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Frunza DN. Combination of central and peripheral muscle relaxants in the treatment of poststroke spasticity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12 vyp 2):51-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912251>

Спастичность — один из наиболее частых симптомов поражения верхнего двигательного нейрона, который выявляется у 20—40% выживших после инсульта. Первые проявления постинсультной спастичности (ПИС) в 75% случаев регистрируются уже в первые 6 нед (чаще — к концу 3-й недели) после инсульта. В последующие 1—3 нед ПИС прогрессирует от первых признаков повышения мышечного тонуса до сформированного паттерна. Период «созревания» этого симптома обычно приходится на первые 3 мес после инсульта и совпадает со сроками восстановления функционирования пораженных эфферентных проводящих путей. Это обстоятельство обуславливает возникновение серьезных препятствий для регресса моторного дефицита [1—3].

Примерно у 40% больных в период формирования последствий инсульта (до 1 года) усиление выраженности двигательных расстройств в значительной степени вызвано связанными с ПИС вторичными дистрофическими изменениями в паретичных мышцах, сухожилиях и суставах. Таким образом, спастичность, являясь сама по себе серьезной проблемой, сопровождается рядом осложнений, что еще больше ограничивает возможности пациентов и резко снижает перспективы восстановления [4—7].

Поиск путей и разработка различных подходов к лечению спастичности происходит перманентно на протяжении последних 150 лет. За это время накоплен богатый арсенал терапевтических методик, состоящих из физических методов воздействия и фармакотерапии.

Медикаментозное лечение включает:

— генерализованное воздействие: миорелаксанты центрального действия (баклофен, тизанидин, толперизон); миорелаксанты периферического действия (дантролен);

— таргетное воздействие: миорелаксанты периферического действия (ботулинический токсин А — БТА); миорелаксанты центрального действия (баклофеновая помпа); невролиз, хемоденервация (фенол), местные анестетики (лидокаин, наропин, криооблация) [8].

Но ни один из указанных методов при монотерапии не обладает достаточной эффективностью. В последнее время наибольшее распространение получила фармакологическая коррекция мышечного тонуса с использованием миорелаксантов центрального или периферического действия.

В зависимости от типа спастичности оптимальным считается следующий подход: при генерализованной спастичности и болевом синдроме назначаются пероральные миорелаксанты центрального действия; при фокальной и сегментарной спастичности вводится БТА; при выраженном спастическом пара- или тетрапарезе применяют интратекальное введение баклофена [7, 9]. Внедрение в клиническую практику ботулинотерапии явилось прорывом в лечении спастичности. Вместе с тем методологические положения таргетного введения БТА уточняются и сегодня [4, 7, 8]. Дискутабельным остается вопрос о кратности введения БТА при ПИС и временных рамках терапевтического окна для его применения.

Следует отметить, что применяемый в клинической практике алгоритм терапии ПИС нуждается в серьезной доработке. В настоящее время этот симптом является основной причиной инвалидизации у значительной части (12—27%) пациентов, в связи с чем перспективно изучение эффективности применения комбинированных методов лечения, в том числе фармакотерапии с использованием миорелаксантов центрального действия и БТА.

Цель исследования — изучение электромиографических (ЭНМГ) показателей и оценка терапевтической эффективности комбинации миорелаксантов центрального (баклофен, препарат баклосан) и периферического (инкоботулотоксин, препарат ксеомин) действия для коррекции ПИС.

Материал и методы

В исследование были включены 96 пациентов в возрасте от 31 до 68 лет, перенесших ишемический инсульт давностью от 1 мес до 3 лет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии, пациенты 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-й группе, в которую вошли 56 пациентов, лечение осуществлялось исключительно препаратом

ксеомином. Во 2-й группе, которую составили 40 больных, для лечения спастичности использовали комбинацию препаратов ксеомина и баклосан. Осмотр пациентов проводился при 4 визитах: перед введением ксеомина (1-й визит), через 25±3 сут после введения (2-й), через 90±10 сут (3-й) и через 120±10 сут (4-й). Инъекции осуществляли в спастичные мышцы верхней и нижней конечностей в максимальной для них дозировке [10] после диагностики с применением приемов мануального тестирования [8]. Максимальная общая дозировка достигала 800 Ед, что согласуется

с результатами исследования эффективности и безопасности применения ксеомина TOWER [11]. Точность введения контролировалась ультразвуковой навигацией. Баклосан применялся перорально в таблетках по 10 мг 3 раза в день, начиная со 2-го визита, при общей продолжительности курса 95±10 сут.

Для оценки состояния пациентов обеих групп использовались: шкала силы мышечного сокращения и объема произвольных движений (MRCS) модифицированные шкалы Эшворта (MAS) и Тардье (MTS), индекс Бартел и шкала

Таблица 1. Оценка состояния и функции мышц у пациентов со спастичностью верхней конечности по шкалам MAS и MTS (баллы)
Table 1. Assessment of muscle condition and function in patients with spasticity of the upper limb (MAS and MTS, $M\pm m$)

Показатель	1-я группа (n=56)			2-я группа (n=40)		
	плечевой сустав	локтевой сустав	лучезапястный сустав	плечевой сустав	локтевой сустав	лучезапястный сустав
1-й визит						
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-й визит						
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-й визит						
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-й визит						
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. *.* — достоверность различий между соответствующими группами в рамках одного визита ($p<0,05$).

Note. *.* — indicators of reliability of differences $p<0,05$, between the respective groups within one visit.

Таблица 2. Оценка состояния и функции мышц у пациентов со спастичностью нижней конечности по шкалам MAS и MTS (баллы)
Table 2. Assessment of muscle condition and function in patients with spasticity of the low limb (MAS and MTS, $M\pm m$)

Показатель	1-я группа (n=56)		2-я группа (n=40)	
	коленный сустав	голеностопный сустав	коленный сустав	голеностопный сустав
1-й визит				
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-й визит				
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-й визит				
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-й визит				
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. *.* — достоверность различий между соответствующими группами в рамках одного визита ($p<0,05$).

Note. *.* — indicators of reliability of differences $p<0,05$, between the respective groups within one visit.

Рэнкина, индекс мобильности Ривермид (RMI), тест ком-
фортной ходьбы (КХ), Лидская шкала влияния спастич-
ности руки на деятельность (LASIS), а также визуальная
аналоговая шкала (ВАШ) [7]. Расчет и статистическая обра-
ботка баллов по MAS достигалась обозначением значе-
ния «+1» как 1,5. Рассчитывался индекс Тардье (ИТ) — от-
ношение вида мышечной реакции в баллах к углу (в граду-
сах) сгибания/разгибания в суставе на разных скоростях V1
и V3, при которых достигается реакция. ИТ_{V1} характеризу-
ет повышенный мышечный тонус вне реакции на стретч-
рефлекс. Результаты, полученные при скорости V3, харак-
теризуют степень реакции мышцы на скорость растяжения
сухожилия [12, 13].

Пациентам 2-й группы при 1-м, 2-м, 3-м визитах вы-
полнялась ЭНМГ; оценивались: с *m. gastrocnemius* — М-ответ
и Н-рефлекс, с *m. abductor pollicis brevis* — М-ответ и F-волна,
с *m. abductor hallucis brevis* — F-волна; определялись Н/М
и F/М соотношения. При выполнении транскраниальной
магнитной стимуляции (ТМС) пациентам 2-й группы при
1-м, 2-м, 3-м визитах определялось время центрального про-
ведения.

База данных формировалась в программе Excel. Под-
тверждение нормальности распределения было доказано
методами описательной статистики. Статистическая обра-
ботка проводилась в программе Statistica 8.0 для Widows
с использованием корреляционного и дисперсионного ана-
лиза, точного метода Фишера с расчетом *t*-теста. За досто-
верные принимали различия при $p < 0,05$. Данные представ-
лены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что досто-
верная положительная клиническая динамика ($p < 0,05$) при
применении ксеомина наблюдалась во всех мышцах в обеих
группах. Ко 2-му осмотру улучшение движений определя-
лось в плечевом, локтевом, коленном, лучезапястном, ко-
ленном и голеностопном суставах. Этот эффект продолжал
развиваться и к 3-му осмотру, достигая своей максималь-
ной выраженности. На 4-м осмотре определилось некото-
рое ухудшение по анализируемым показателям, которые
при этом статистически значимо не изменялись по срав-
нению с 3-м осмотром, но достоверно отличались от ис-
ходного уровня (табл. 1 и 2).

Отдельного внимания заслуживает динамика показа-
телей ИТ: ИТ_{V1} и ИТ_{V3}. В обеих группах достоверные изме-
нения ИТ_{V1} определялись только к 3-му визиту. Выражен-
ность этих изменений сохранялась примерно на том же
уровне и при проведении 4-го осмотра. Показатели ИТ_{V3}
оказались более волатильными. Их изменения были до-
стоверны уже при 2-м осмотре, улучшение статистически
значимо продолжало нарастать к 3-му и также достоверно
($p < 0,05$) снижаться к 4-му осмотру. Это позволяет сделать
вывод, что эффект применения ксеомина проявлялся пре-
жде всего в уменьшении реактивности мышцы, в то вре-
мя как ее растяжимость нарастала существенно медлен-
нее, но, достигнув наиболее значимого эффекта, сохраня-
ла его гораздо дольше.

Во 2-й группе изменения ИТ_{V3} были более выражены
($p < 0,001$), чем ИТ_{V1} ($p < 0,05$). Они коррелировали (+0,5)
с изменениями соотношения Н/М и демонстрировали вы-
раженность влияния баклосана на избыточность афферен-
тации, а также восстановление интенсивности пре- и пост-
синаптического торможения. Несмотря на то, что у всех
пациентов к последнему осмотру определялась тенденция
к ухудшению анализируемых показателей по шкалам MAS
и MTS, во 2-й группе эти изменения не носили достовер-
ного характера ($p > 0,05$). Это свидетельствовало об увеличении
продолжительности миорелаксирующего эффекта при
комбинированном использовании ксеомина и баклосана.

Динамика изменений показателей шкал активности
и участия в целом соответствовала таковой, отмеченной
при анализе показателей по шкалам MAS и MTS. Улуч-
шение по показателям реабилитационных шкал достигало
своего максимума к 3-му осмотру, что отражало продолже-
ние восстановления двигательных навыков, праксиса, на-
чало выработки реабилитационных стратегий и компенса-
ций. Использование комбинированной терапии влияло
на эту динамику в меньшей степени. К 4-му осмотру до-
стоверность межгрупповых различий по анализируемым
показателям реабилитационных шкал была ниже таковой
по шкалам MAS и MTS.

У пациентов 2-й группы показатели КХ 10 м досто-
верно ($p = 0,05$) ухудшались от 2-го к 3-му осмотру и бы-
ли хуже, чем в 1-й группе, однако к 4-му осмотру они до-
стоверно ($p < 0,05$) улучшались, в том числе по сравнению
с 1-й группой. Такие же тенденции наблюдались при ана-
лизе динамики показателей RMI. У показателей в шкале

Таблица 3. Динамика показателей реабилитационных шкал

Table 3. Dynamics of indicators of rehabilitation scales

Показатель	1-я группа (n=56)				2-я группа (n=40)			
	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит
Индекс Бартел, баллы	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
Шкала Рэнкина, баллы	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, баллы	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, баллы								
пациент	3,08±0,3	3,03±0,11	2,6±0,12	2,8±0,07	3,15±0,3	3,0±0,12	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
КХ 10 м, 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 [#]
ВАШ, баллы	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. *.* — достоверность различий $p < 0,05$.

Note. *.* — indicators of reliability of differences $p < 0,05$.

LASIS, индексу Бартел и шкале Рэнкина наблюдалась дру-
гая динамика (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют об опреде-
ленном негативном влиянии комбинированной терапии
на скорость ходьбы и передвижение, что, видимо, связан-
но с неконтролируемым нарушением мышечного баланса
на фоне общего миорелаксирующего действия. Впрочем,
эти влияния не оказывали заметного действия на пациен-
та, что подтверждалось динамикой показателей по ВАШ,
одинаково увеличивающихся в обеих группах вплоть до 3-го
визита и остающихся достоверно высокими по сравнению
с исходным уровнем и результатами 2-го обследования.

Исследование показателей ЭНМГ и ТМС были про-
ведены у пациентов 2-й группы. При 1-м осмотре оцени-
вались исходные данные, при 2-м — влияние ксеомина на
нервно-мышечную передачу, а при 3-м — динамика ней-
рофизиологических показателей под влиянием комплекс-
ного применения ксеомина и баклосана (табл. 4).

Анализ результатов, представленных в табл. 4, показы-
вает, что на протяжении всех наблюдений возрастал коэф-
фициент соотношения F/M за счет увеличения амплитуды
F-волны. Достоверная ($p < 0,05$) динамика изменений на
здоровой стороне прослеживалась только между 2-м и 3-м
осмотрами, в то время как на стороне пареза — между 1-м
и 3-м, а также между 2-м и 3-м осмотрами. При этом ам-
плитуды F-волны была изначально выше на стороне пареза,
что свидетельствует о спинальной активации α -больших
мотонейронов. Амплитудные показатели F-волны отража-
ют количество нейронов, возбужденных при антидромном
воздействии. Можно предположить, что выключение ак-
тивности α -малых мотонейронов в результате последова-
тельного действия ксеомина, а затем баклосана высвобождает
активность α -больших мотонейронов, которая реализуется
в их готовности к фазическому сокращению. Таким
образом, воздействие БТА и его потенциация централь-
ным миорелаксантом не только снижает спастичность,
но и создает предпосылки к уменьшению пареза и восста-
новлению движения.

Обратные тенденции преобладали в динамике соот-
ношения Н-рефлекса и М-ответа. Было выявлено после-
довательное достоверное снижение значений этого коэф-
фициента. Это объясняется не только непосредственным
действием препаратов, но и следовым снижением актив-
ности α -малых мотонейронов. Отрицательный коэффи-
циент корреляции ($-0,79$) между показателями F-волны

и Н-рефлекса на протяжении всех 3 осмотров подтверж-
дает это предположение.

Время центрального проведения на стороне пареза по-
следовательно увеличивалось ко 2-му обследованию, до-
стигая достоверных отличий к 3-му осмотру. Этот показа-
тель ТМС отражает активность корковых нейронов и ско-
рости проведения импульса по эфферентным моторным
проводникам. Обнаруженные изменения корреспондиро-
вали с динамикой F-волны и косвенно свидетельствовали
о центральных механизмах действия ксеомина: активиза-
ции α -больших мотонейронов на фоне блокирования ак-
тивности α -малых мотонейронов.

В целом эффект от введения ксеомина сохранялся
 96 ± 10 сут. Применение комбинированной терапии с ис-
пользованием баклосана удлиняло действие ксеомина при-
мерно на 2 нед — до 110 ± 10 сут. Интерпретация получен-
ных результатов предполагает использование в качестве ра-
бочей гипотезы общности отдельных механизмов действия
применяемых препаратов.

Механизм действия всех типов БТА заключается в пре-
синаптической блокаде транспортных белков, обеспечива-
ющих транспорт везикул ацетилхолина через кальциевые
каналы нервной терминали периферического холинерги-
ческого синапса с последующим выбросом ацетилхолина
в синаптическую щель. БТА блокирует SNAP-25 — самый
активный транспортный белок. Процесс пресинаптическо-
го расщепления транспортных белков БТА является необ-
ратимым и занимает в среднем 30—60 мин.

В последние годы появились исследования, свидетель-
ствующие о влиянии БТА на пластические модификации
нейронов церебральных и спинальных структур [14]. Пред-
полагается прямое действие препарата через ретроградный
транспорт по моторным аксонам в спинной мозг с после-
дующей активацией клеток Реншоу и стимуляцией реци-
прокного торможения. Дистантные (непрямые) эффек-
ты БТА связаны с реорганизацией корковых сенсорных
и моторных полей за счет блокирования связи окончаний
 γ -мотонейронов с интрафузальными мышечными волок-
нами в спастичной мышце и связанной с этим редуциро-
ванием афферентации по гиперактивным Ia-волоконкам
в центральную нервную систему. Также имеются экспе-
риментальные данные о вкладе в пластическую модифи-
кацию корковых структур потенцируемой введением БТА
деафферентации по проводникам от экстрафузальных мыш-
ечных волокон.

Таблица 4. Динамика нейрофизиологических показателей при терапии миорелаксантами центрального и периферического действия
Table 4. Dynamics of neurophysiological parameters in therapy with central and peripheral muscle relaxants

Показатель	1-й осмотр	2-й осмотр	3-й осмотр
<i>m. dductor pollicis brevis</i> , среднее амплитудное соотношение F/M, %, здоровая сторона	2,16 \pm 0,17	2,27 \pm 0,16*	2,4 \pm 0,21*
<i>m. fdductor pollicis brevis</i> , среднее амплитудное соотношение F/M, % больная сторона	6,26 \pm 0,84*	6,48 \pm 1,33	6,62 \pm 1,51*
<i>m. adductor hallucis</i> , среднее амплитудное соотношение F/M, %, здоровая сторона	2,56 \pm 0,25	2,96 \pm 0,38*	3,63 \pm 0,78*
<i>m. adductor hallucis</i> , среднее амплитудное соотношение F/M, %, больная сторона	4,97 \pm 0,89*	5,27 \pm 1,12	5,48 \pm 1,02*
<i>m. gastrocnemius</i> , соотношение максимальных амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, % здоровая сторона	13,92 \pm 1,88 [#]	10,75 \pm 1,76*	6,37 \pm 0,84 ^{**}
<i>m. gastrocnemius</i> , соотношение максимальных амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, % больная сторона	27,92 \pm 5,1 [#]	26,4 \pm 3,21*	16,79 \pm 2,16 ^{**}
ТМС (время центрального проведения), здоровая сторона, мс	8,05 \pm 0,38 [#]	7,96 \pm 0,31*	9,84 \pm 0,38 ^{**}
ТМС (время центрального проведения), пораженная сторона, мс	12,29 \pm 1,67 [#]	11,17 \pm 1,56	9,9 \pm 1,42 [#]

Примечание. *[#] — достоверность различий $p < 0,05$.

Note. *[#] — indicators of reliability of differences $p < 0.05$.

Баклофен является агонистом гамма-аминомасляной кислоты типа В (ГАМК-В). Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, связываясь с ГАМК-В рецепторами в I—IV пластинках спинного мозга, где заканчиваются первичные сенсорные волокна. В результате связывания баклофена с пресинаптическими терминалями ГАМКергических интернейронов возникает гиперполяризация их мембраны, приводящая к ограничению притока кальция, и снижается высвобождение возбуждающих нейромедиаторов. Кроме того, эффекты баклофена связаны с увеличением проницаемости клеточных мембран для калия. Этот процесс опосредует стимуляцию тормозных нейрональных сигналов постсинаптическими нейронами. Действуя преимущественно на спинальном уровне, баклофен угнетает моно- и полисинаптические рефлексы, снижает активность γ -мотонейронов [15—17].

При поражении центрального мотонейрона любой этиологии нарушается не только супраспинальная регуляция мышечного, но и запускается базисный процесс перестройки работы сегментарного аппарата. Развивается гипервозбудимость клеточных мембран α -мотонейронов, синаптические связи с денервированными интернейронами претерпевают морфологические изменения, меняется обработка афферентного сигнала в α -мотонейронах (при нормальном функционировании мышечных веретен, регулируемых γ -клетками). Эти факторы и ингибиторные влияния на мембрану напрямую влияют на выработанность стретч-рефлекса в динамическую фазу рас-

тяжения. Избыточность афферентации по I α -волокам возникает вследствие нарушения процессов пре- и постсинаптического торможения, что реализуется через ГАМКергические синапсы по механизму аксо-аксонального взаимодействия. Результаты проведенных электрофизиологических исследований свидетельствуют о том, что баклофен потенцирует дистантные (непрямые) механизмы действия БТА, связанные с деафферентацией и последующей реорганизацией корковых сенсорных и моторных полей.

Заключение

Таким образом, при использовании для коррекции ПИС комбинации миорелаксантов центрального и периферического действия они потенцируют действие друг друга, а эффекты БТА 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.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010;7:1067-1072. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5463-1>
- Хаткова С.Е., Акулов М.А., Орлова О.Р., Усачев Д.Ю., Орлова А.С., Крылова Л.В. Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7:27-35. Khat'kova SE, Akulov MA, Orlova OR, Usachev DYU, Orlova AS, Krylova LV. Botulinum toxin treatment of lower extremity spasticity. *Nervno-Mishechnie Bolezni*. 2017;7:27-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-3-21-35>
- Sköld C, Levi R, Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(12):1548-1557. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90329-5](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90329-5)
- Искра Д.А., Коваленко А.П., Кошкарёв М.А., Дыскин Д.Е. Спастика: от патофизиологии к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):108-114. Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Dyskin DE. Spasticity: from pathophysiology to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(10):108-114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118101108>
- Delgado MR, Tilton A, Russman B, Benavides O, Bonikowski M, Carranza J, Dabrowski E, Dursun N, Gormley M, Jozwiak N, Matthews D, Maciag-Tymiecka I, Unlu E, Pham E, Tse A, Picaut P. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152830. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2830>
- Brashear A, Elovic E. Second edition Spasticity: diagnosis and management. *Demos Medical Publishing*. 2016.
- Мисиков В.К., Коваленко А.П. *Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Нижняя конечность*. М.—СПб. 2017. Misikov VK, Kovalenko AP. *Atlas of ultrasound imaging of muscles for botulinum toxin therapy. Lower limb*. М.—SPb. 2017.
- 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 AP, Misikov VK. Botulinum toxin treatment of patients with brain damage caused lower limb spasticity. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(9):28-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809128>
- Sheean G, McGuire JR. Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification. *PM and R*. 2009;1(9):827-833. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2009.08.002>
- Йост В. *Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. Дозировка. Локализация. Применение*. М.: Квинтэссенция; 2011. Youst V. *Illyustrirovannij atlas in'ektsionnogo ispol'zovaniya botulinicheskogo toksina. Dozirovka. Lokalizatsia. Primenenie*. М.: Kvintessentsiya; 2011. (In Russ.).
- Wissel J, Bensmail D, Ferreira J, Molteni F, Satkunam L, Moraleda S, Rekan T. Safety and Efficacy of Incobotulinumtoxin A Doses up to 800 U in Limb Spasticity The TOWER study. *Neurology*. 2017;88(14):1321-1328. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003789>
- Коваленко А.П., Камаева О.В., Мисиков В.К., Поleshchuk 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 AP, Kamaeva OV, Misikov VK, Poleshchuk YR, Koshkarev MA. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the lower limbs. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):120-128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811851120>
- Коваленко А.П., Мисиков В.К., Искра Д.А., Кошкарёв М.А., Синельников К.А. Шкала Гардье в диагностике пациентов со спастичностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):83-90.

- Kovalenko AP, Misikov VK, Iskra DA, Koshkarev MA, Sinelnikov KA. Tardue scales in the diagnostic of patients with spasticity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):83-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909183>
14. Kerzoncuf M, Bensoussan L, Delarque A, Durand J, Viton JM, Rossi-Durand C. Plastic changes in spinal synaptic transmission following botulinum toxin A in patients with post-stroke spasticity. *J Rehabil Med*. 2015;47(10):910-916. <https://doi.org/10.2340/16501977-2014>
 15. Cruz HG, Ivanova T, Lunn ML, Stoffel M, Slesinger PA, Lüscher, C. Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nature Neuroscience*. 2004;7(2):153-159. <https://doi.org/10.1038/nn1181>
 16. Katzung BG, Masters SB, Trevor MA. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th Edn. New York, NY: McGraw Hill Companies; 2009.
 17. Li S, Francisco G. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci*. 2015;10(9):192. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00192>

Поступила 25.10.19

Received 25.10.19

Принята к печати 14.11.19

Accepted 14.11.19

Для заметок

ООО «Мерц Фарма»,
123112, Москва, Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555. Факс: (495) 653 8 554.