

Применение препарата ботулинического токсина типа А (incobotulotoxin A) у пациента с постинсультной спастичностью верхней конечности. Описание клинического случая

В.Н.Луцик, С.В.Котов[✉], В.К.Мисиков

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

[✉]kotovsv@yandex

Синдром спастичности регистрируется у 19–38% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Приоритетным методом терапии постинсультной спастичности для расширения реабилитационного потенциала являются препараты ботулинического токсина типа А. В данной статье приводится пример клинического наблюдения терапевтического эффекта инъекций препарата инкоботулотоксин А при постинсультной спастичности верхней конечности. Позиция руки при спастичности соответствовала паттерну III (H.Hefter). Ключевые мышцы для инъекций определялись тестированием активных и пассивных движений, проводимых с разной скоростью и при различных положениях руки и ее отделов для каждой мышцы паттерна, что привело к диагностике спастичности в большой грудной, двуглавой мышце плеча, плечевой, плечелучевой мышцах, круглом пронаторе, поверхностном и глубоком сгибателях пальцев. Точность инъекций и функциональная мышечная активность контролировались ультразвуковой диагностикой и игольчатой электромиографией. Электромиографический контроль проводился для инъекции препарата в непосредственную близость от моторной точки. До терапии и при контроле ее эффективности осуществлялась оценка двигательных функций верхней конечности пациента по шкалам: Fugl-Meyer, ARAT, индекс Бартел, шкала Ашворта, шкала Рэнкина, Британская шкала оценки мышечной силы – с получением положительных результатов.

Ключевые слова: спастичность, инкоботулотоксин А, реабилитация, инсульт, моторная точка.

Для цитирования: Луцик В.Н., Котов С.В., Мисиков В.К. Применение препарата ботулинического токсина типа А (incobotulotoxin A) у пациента с постинсультной спастичностью верхней конечности. Описание клинического случая. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 30–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.30-33

Case Reports

Botulinum toxin type A (incobotulinotoxin A) use in a patient with post-stroke upper limb spasticity: clinical case report

V.N.Lutsik, S.V.Kotov[✉], V.K.Misikov

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

[✉]kotovsv@yandex

Abstract

Spasticity syndrome is registered in 19–38% of patients after stroke. Botulinum toxin type a is a priority method of post-stroke spasticity therapy to expand the rehabilitation potential. The article illustrates a clinical observation of therapeutic effect of injections incubatoarele and with post-stroke spasticity of the upper limbs. The position of the hands with spasticity corresponded to figure III (H.Hefter). The key muscles for injection were determined by testing active and passive movements performed at different speeds and in different positions of the arm and its parts for each muscle pattern, which led to the diagnosis of spasticity in the chest, biceps, shoulder, shoulder muscles, circular pronator, superficial and deep finger flexors. Injection accuracy and functional muscle activity were monitored by ultrasound and needle electromyography. Prior to therapy and to monitor its effectiveness, motor functions of the upper limb were evaluated on the following scales: Fugl-Meyer, ARAT, Barthel Index, Ashworth scale, Rankine scale, British muscle strength assessment scale with positive results.

Key words: spasticity, incobotulotoxin A, rehabilitation, stroke, motor unit.

For citation: Lutsik V.N., Kotov S.V., Misikov V.K. Botulinum toxin type A (incobotulinotoxin A) use in a patient with post-stroke upper limb spasticity: clinical case report. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 30–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.30-33

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является наиболее частой неврологической патологией в клинической практике, требующей работы мультидисциплинарной бригады. В нашей стране в 2015 г. было зафиксировано 418 602 случая ОНМК, из них 82% – по ишемическому типу и 18% – по геморрагическому [1]. ОНМК в большинстве случаев приводит к тяжелой инвалидизации пациентов и существенному снижению качества жизни.

Синдром спастичности регистрируется у 19–38% больных, перенесших ОНМК [2]. Развитие спастичности обусловлено снижением тормозных влияний на спинальные мотонейроны и интернейроны, что приводит к увеличению количества импульсов, поступающих на α -мотонейроны [3].

Приоритетным методом терапии постинсультной спастичности для расширения реабилитационного потенциа-

ла являются препараты ботулинического токсина типа А (БТА). Эффективность ботулинотерапии напрямую зависит от правильности определения мышц-мишеней, участвующих в паттерне спастичности, использования адекватной дозировки препарата и точной локализации места инъекции [4]. Инъекции БТА проводятся с помощью инструментального контроля с использованием ультразвуковых методик, рентгеновской компьютерной томографии, электростимуляции и электромиографии [5]. В случае успешного осуществления ботулинотерапии у пациента создается широкое терапевтическое окно для проведения комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательных функций конечностей.

В данной статье приводится пример клинического случая инъекций препарата инкоботулотоксина А на мышечный тонус спастичной конечности после ОНМК.

Рис. 1. Компьютерно-томографическая картина при поступлении в сосудистое отделение.



Клинический случай

Пациент П., 61 год, находился в первичном сосудистом отделении для больных с ОНМК с 31.03.2017 по 02.05.2017 с диагнозом «ишемический инсульт в правой гемисфере, глубокий левосторонний гемипарез, дизартрия». Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал гипертонической болезнью 1-й степени, II стадии (риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени) и постоянной формой фибрилляции предсердий. По данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга определялись признаки ОНМК в правой гемисфере в бассейне правой средней мозговой артерии, зона неоднородно пониженной плотности (рис. 1). В отделении пациент получал сосудистую, ноотропную, гипотензивную, антикоагулянтную терапию. Тромболитическая терапия не проводилась. Выписан из сосудистого отделения в стабильном состоянии, в клинической картине сохранялся глубокий левосторонний гемипарез.

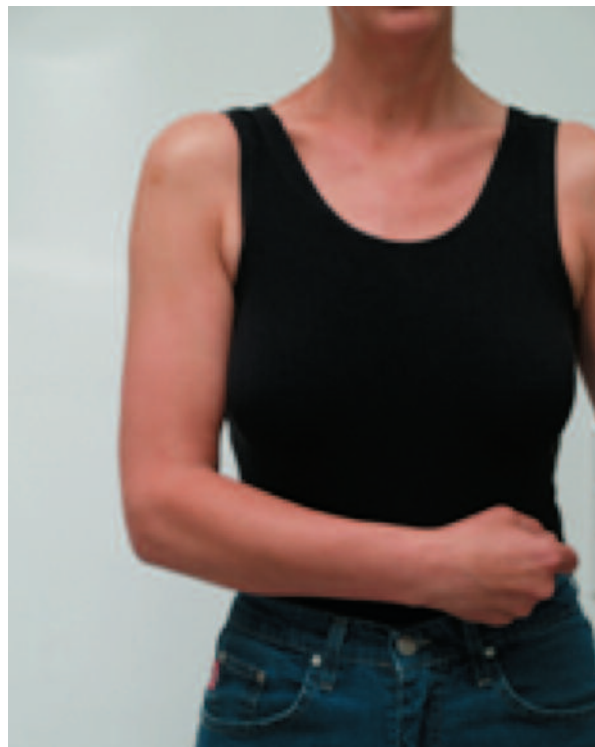
На протяжении следующих месяцев пациент стал отмечать постепенное нарастание мышечного тонуса в левых конечностях по спастическому типу. Нарастающая спастичность ограничивала привычную бытовую активность пациента: появились сложности с самостоятельным одеванием, гигиеническими процедурами и приемом пищи.

Затем, 17.12.2017, больной поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» для проведения ботулинотерапии. Во время осмотра определен III паттерн спастичности в левой руке (рис. 2) [6].

Для диагностики движений руки осуществлялась мануальная оценка активных и пассивных движений конечности. Для выделения ключевых мышц паттерна тестировались мышцы каждого отдела руки (плечевой пояс, плечо, предплечье, кисть и пальцы) с помощью пассивных движений, проводимых с разной скоростью (максимально медленно и максимально быстро) в соответствующих суставах совместно с пальпацией. Тестирование проводилось как при исходной позе, так и при пассивном создании других положений руки и ее отделов в виде пронации, супинации, нейтрального положения, сгибания и разгибания, приведения и отведения.

Необходимость детализации мышц участников основы валась на том, что в любом движении любого отдела участвуют несколько мышц-синергистов и при одинаковой позе при спастичности у нескольких пациентов ролевое

Рис. 2. Третий паттерн спастичности по H.Hefter.



значение синергистов вариабельно. Кроме этого, учитывалось влияние отделов руки друг на друга в формировании общей патологической позы. Получаемые результаты дают структуру каждого паттерна индивидуально, а отсутствие данных о ключевых мышцах приводит к вероятности нецелевого использования препаратов БТА.

Например, в нашем наблюдении диагностировалась спастическая поза в виде приведения и пронации плеча, которую могут создавать большая грудная, широчайшая мышца спины с большой круглой мышцей, подлопаточная мышца как совместно, так и по отдельности. В нашем случае большая грудная мышца являлась основной мышцей, формирующей данную позу.

При диагностике нескольких мышц, участвующих в создании одной позы, например сгибании локтя, учитывалась позиция предплечья, которая отражает степень вовлечения в позу мышц-сгибателей локтевого сустава. Так, в нашем случае основными мышцами для спастического сгибания являлись плечевая и плечелучевая в результате пронации предплечья и тестирования, а двуглавая мышца проявляла меньшую активность. Данное заключение послужило основой для адекватного подбора дозировок, более высоких для первых двух мышц и сниженных для третьей. По такому же принципу тестировались и все остальные мышцы.

В результате тестирования всех мышц, создающих флексорно-пронаторную позу руки, были выявлены следующие мышцы паттерна: большая грудная, двуглавая мышца плеча, плечевая мышца, плечелучевая мышца, круглый пронатор, а также поверхностный и глубокие сгибатели пальцев.

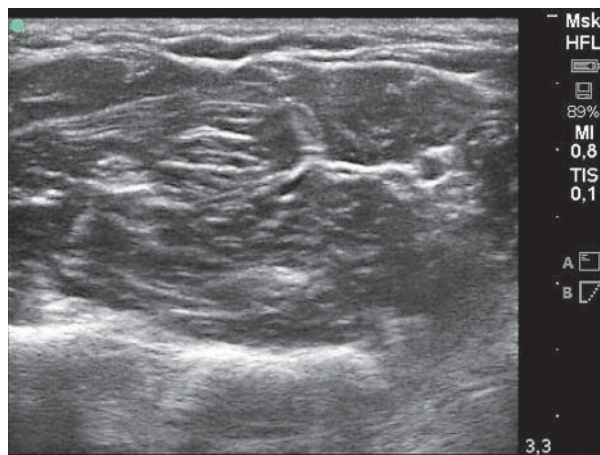
Проводилась оценка на визите 1 двигательных функций верхней конечности пациента по шкалам: Fugl-Meyer, ARAT, индекс Бартел, шкала Ашворта (mAS), шкала Рэнкина, Британская шкала оценки мышечной силы (MRC SS); табл. 1. После оценки исходного состояния пациента при поступлении избрана тактика введения препарата инкоботулоксина А в целевые мышцы для снятия степени выраженности спастичности.

Проведено лечение спастичности инкоботулоксином А в общей дозе 300 ЕД (табл. 2).

	mAS (плечо)	mAS (локоть)	mAS (запястье)	mAS (пальцы)
Визит 1	3	4	3	3
Визит 2	2	3	2	2
	Fugl-Meyer	ARAT	Индекс Бартела	Шкала Рэнкина
Визит 1	6	0	65	4
Визит 2	13	3	95	4
	MRC SS (плечо)	MRC SS (локоть)	MRC SS (запястье)	MRC SS (пальцы)
Визит 1	1	1	1	1
Визит 2	2	1	1	1

Инъеклируемая мышца	Дозировка инкоботулоксина, ЕД
Pectoralis major	20
Biceps brachii	30
Brachialis	60
Brachioradialis	60
Pronator teres	30
Flexor digitorum superficialis	50
Flexor digitorum profundus	50

Рис. 4. Ультразвуковая картина расположения поверхностного и глубокого сгибателей пальцев.



Все инъекции проводились под комбинированным ультразвуковым и электромиографическим контролем (рис. 3), что является идеальным условием поддержки ботулинотерапии.

Ультразвуковой контроль проводился с целью точности локализации мышцы и контроля положения иглы в ней. Как известно, ошибки манипуляций без ультразвуковой диагностики достигают 50% даже при инъекциях в поверхностные мышцы конечностей у опытных специалистов [7, 8].

Кроме этого, была создана практическая возможность инъектировать не всю мышцу, а только те пучки, которые находились в состоянии спазма. Особое значение это имеет при решении инъектировать только те пучки поверхностного или глубокого сгибателя пальцев, которые создают спастичность в конкретных пальцах (рис. 4, 5).

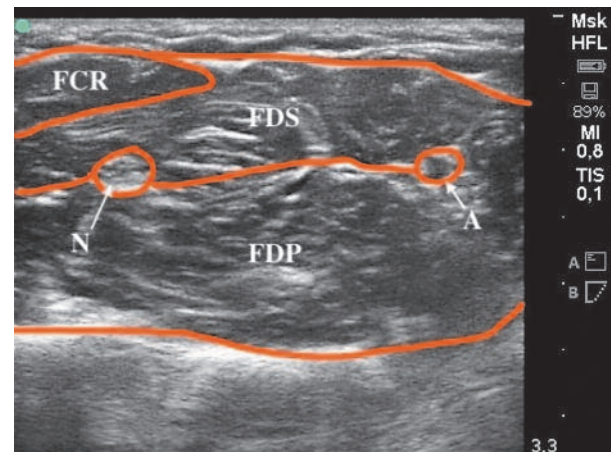
Также исключались ятрогенные риски. Для руки это в основном ранения лучевой и локтевой артерии, вен и нервов. Дополнительно по изображению можно было предварительно оценивать степень изменения мышц, в первую очередь вторичную миопатию, что требует электромиографического контроля.

Для процедуры использовался портативный ультразвуковой аппарат Edge компании Fujifilm SonoSite Inc с линейным датчиком 47 мм и частотой 3–16 МГц. Все инъек-

Рис. 3. Демонстрация методики двойного контроля инъекции.



Рис. 5. Условная разметка основных структур.

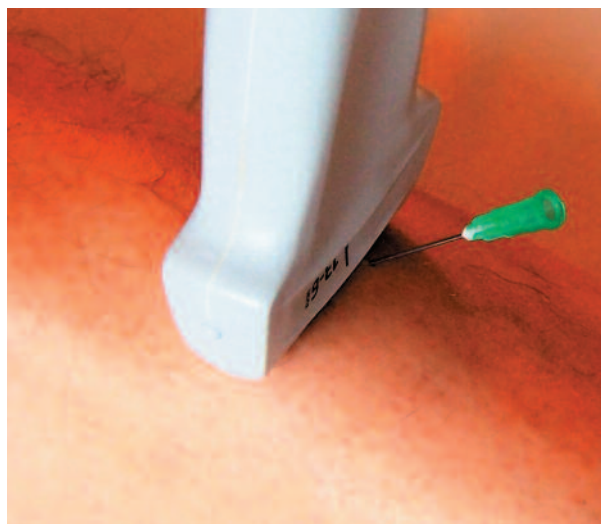


Примечание. FDS (flexor digitorum superficialis) – поверхностный сгибатель пальцев, FDP (flexor digitorum profundus) – глубокий сгибатель пальцев, FCR (flexor carpi radialis) – лучевой сгибатель запястья, N – срединный нерв, А – локтевая артерия.

ции были проведены способом введения иглы поперечно лучу (см. рис. 3, 6).

Игольчатая электромиография применялась во всех случаях для оценки функциональной активности мышцы. Крайне важным был поиск участка мышцы с максимальным сокращением при минимальной электростимуляции. Нахождение таких участков свидетельствует о локализации концевой пластинки или моторной точки, которая собственно является местом нейромышечной передачи, и доставка препарата осуществляется непосредственно в зону фармакологического действия препарата [9].

Рис. 6. Взаиморасположение иглы и датчика.



Для процедуры электромиографии использовался прибор Dantec Clavis компании Natus с режимом электростимуляции и шагом регулировки силы тока в 1 мА. Необходимая сила тока для поиска моторной точки находится в диапазоне 1–2 мА с допуском до 4 мА. Использовалась игла-электрод для инъекций Во-Жест длиной 50 мм (см. рис. 3).

На контрольном визите (визит 2) 09.01.2018 проводилась оценка двигательных функций верхней конечности (см. табл. 1). На основании данных, полученных в ходе оценки по шкалам, после ботулинотерапии отмечено снижение спастичности по шкале Ашворта на один балл во всех отделах верхней конечности. При анализе шкалы Fugl-Meyer улучшились показатели двигательной функции за счет проксимальных отделов. Также отмечено нарастание силы в плече по MRC SS. Индекс Бартел возрос за счет появления возможностей самостоятельно пользоваться туалетом, проводить гигиенические процедуры, питаться. В дальнейшем пациент направлен на курс мультимодальных реабилитационных мероприятий.

Обсуждение

Американской академией неврологии в 2016 г. рекомендовано несколько препаратов БТА: аботулоксин, оноботулоксин и инкоботулоксин – для ослабления мышечного тонуса и улучшения пассивной функции конечностей [10].

За последнее время в мировой литературе описаны эффективность и безопасность использования БТА в лечении спастичности у пациентов после ОНМК. Рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие использование БТА для верхней конечности, продемонстрировали, что лечение может уменьшить спастичность, улучшить простоту выполнения пассивных основных функций верхней конечности и общее состояние и качество жизни пациента [11]. Инкоботулоксин А ингибирует выделение ацетилхолина, избирательно воздействуя на периферические холинергические нервные окончания. Внедрение в холинергические нервные окончания происходит в 3 этапа: связывание молекулы с внешними компонентами мембраны, интернализация токсина путем эндоцитоза и транслокация эндопептидазного домена токсина из эндосомы в цитозоль. В цитозоле эндопептидазный домен молекулы токсина селективно расщепляет SNAP-25 – важный протеиновый компонент механизма, контролирующего

мембранное движение экзозом, прекращая таким образом выделение ацетилхолина. Конечным эффектом является расслабление инъецированной мышцы. Действие препарата начинается в среднем в течение 4–7 дней после инъекции. Помимо появления реабилитационного окна борьба с синдромом спастичности позволяет снизить риск возникновения осложнений, таких как болевой синдром и контрактуры [12].

Таким образом, лечение синдрома спастичности препаратами ботулотоксина является целесообразным, безопасным и эффективным. Описанную тенденцию можно наблюдать при оценке динамики функциональных возможностей рассматриваемого пациента, наглядно демонстрирующей положительный эффект применения ботулотоксина для дифференцированной терапии постинсультной спастичности.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2015 г. Статистические материалы. Часть 3. М., 2016. / Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, Departament monitoringa analiza i strategicheskogo razvitiia zdravookhraneniia, FGBU "Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia" Minzdrava Rossii. Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2015 g. Statisticheskie materialy. Chast' 3. M., 2016. [in Russian]
2. Wissel J, Manack A, Braunin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80 (Suppl. 2): S13–19.
3. Парфенов В.А. Спастичность. В кн.: Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О.П.Орловой, Н.Н.Якно. М.: Катарис, 2001; с. 91–122. / Parfenov V.A. Spastichnost'. V kn.: Primenenie botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. O.P.Orlovoi, N.N.lakhno. M.: Katalog, 2001; s. 91–122. [in Russian]
4. Йост В. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. Дозировка. Локализация. Применение. М.: Квинтэссенция, 2011. / Iost V. Illyustrirovannyi atlas in'ektsionnogo ispol'zovaniia botulinicheskogo toksina. Dozirovka. Lokalizatsiia. Primenenie. M.: Kvintessentsiia, 2011. [in Russian]
5. Мисиков В.К. Препараты ботулинического токсина типа А в лечении постинсультной спастичности нижней конечности. Клиническое наблюдение. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 3: 49–51. / Misikov V.K. Preparaty botulinicheskogo toksina tipa A v lechenii postinsul'tnoi spastichnosti nizhnei konechnosti. Klinicheskoe nabludenie. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2014; 3: 49–51. [in Russian]
6. Hefter H, Jost WH, Reissing A et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int J Rehabil Rec* 2012; 35 (3): 227–33.
7. Котов С.В., Мисиков В.К., Коваленко А.П., Остапчук К.А. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Верхняя конечность. Методическое руководство. М.: Либрайт, 2015. / Kotov S.V., Misikov V.K., Kovalenko A.P., Ostapchuk K.A. Atlas ul'trazvukovoi vizualizatsii myshts dlia botulinoterapii. Verkhniaia konechnost'. Metodicheskoe rukovodstvo. M.: Librait, 2015. [in Russian]
8. Мисиков В.К., Коваленко А.П. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Нижняя конечность. Методическое руководство. / Misikov V.K., Kovalenko A.P. Atlas ul'trazvukovoi vizualizatsii myshts dlia botulinoterapii. Nizhniaia konechnost'. Metodicheskoe rukovodstvo. [in Russian]
9. Коваленко А.П., Мисиков В.К., Синельников К.А., Каримов А.Н. Картирование моторных точек мышц-сгибателей руки для оптимизации введения ботулинического токсина при лечении спастичности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 7: 47–52. / Kovalenko A.P., Misikov V.K., Sinel'nikov K.A., Karimov A.N. Kartirovanie motornykh tochek myshts-sgibatelei ruki dlia optimizatsii vvedeniia botulinicheskogo toksina pri lechenii spastichnosti. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017; 7: 47–52. [in Russian]
10. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ et al. Practice guide-line 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; 86 (19): 1818–26.
11. Sheean GL. Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit? *Curr Opin Neurol* 2001; 14 (6): 771–6.
12. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National guidelines. London, 2009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Луцки Василий Николаевич – аспирант каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: vasilus_2006@mail.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-ния неврологии по разделу «Наука», зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex

Мисиков Виктор Казбекович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: 1901vikt@mail.ru