



Возможности применения препарата тизанидин (Сирдалуд®) у пациентов с постинсультной спастичностью

Э.А. Катушкина, О.Е. Зиновьева

Адрес для переписки: Элина Анатольевна Катушкина, elina_katushkina@rambler.ru

Постинсультная спастичность в значительной степени ограничивает двигательные возможности пациентов, затрудняет уход за больным, способствует формированию болевых синдромов. В статье представлен современный взгляд на патофизиологию постинсультной спастичности, обсуждаются подходы к лечению. Рассматриваются механизмы действия и возможности препарата тизанидин (Сирдалуд®) для коррекции повышенного мышечного тонуса у пациентов, перенесших инсульт. Сравнивается эффект тизанидина с эффектом других миорелаксантов.

Ключевые слова: постинсультная спастичность, тизанидин, толперизон, баклофен

Введение

Спастичность является одним из наиболее распространенных двигательных дефектов у пациентов, перенесших инсульт. В течение первого года после инсульта спастичность отмечают 17–43% пациентов [1, 2]. Как правило, спастичность сопровождается парезом соответствующих мышц, однако строгой взаимосвязи между указанными симптомами нет. Для гемипареза – классического клинического примера спастического пареза после инсульта – характерно формирование позы Вернике – Манна: плечо приведено к туловищу, предплечье согнуто, кисть пронирована и согнута, бедро и голень разогнуты, стопа в положении подошвенного сгибания. Из-за «удлинения» ноги больной вынужден при ходьбе заносить ее через сторону, описывая полукруг. Данные изменения возни-

кают вследствие повышения тонуса преимущественно в антигравитационных группах мышц. Однако в ряде случаев наблюдаются другие варианты распределения повышенного мышечного тонуса, например гиперпронация предплечья с разгибанием пальцев, причудливые установки кисти и пальцев, повышение тонуса в мышцах-сгибателях ноги, гиперсупинация предплечья и разгибателей кисти [3].

Чаще всего спастичность выявляется одновременно в верхней и нижней конечностях (68%), однако возможно и изолированное появление данного симптома в руке (15%) или ноге (18%) [4].

Патофизиология спастичности

На сегодняшний день вопрос патогенеза постинсультной спастичности остается открытым. Известно,

что данный симптом возникает вследствие структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе и на уровне периферического нейромоторного аппарата. Так, при спастичности наряду с активацией корковых зон, участвующих в организации движения, и экстрапирамидных путей ствола головного мозга происходит структурно-функциональная реорганизация сегментарных структур спинного мозга. Кроме того, изменения нейронального контроля периферической части двигательного аппарата активируют процессы трансформации белкового состава мягких тканей, прежде всего скелетных мышц. В ответ на нарушение мозгового кровообращения и развитие структурного и функционального дефекта головного мозга меняется функциональная активность коры как с пораженной, так и с клинически интактной стороны. Кроме того, происходит формирование новых нейрональных связей, расширяется зона представленности пораженной части тела в моторной и сенсорной коре. При этом возникает дисбаланс между внутрикорковым возбуждением и торможением в сторону преобладания возбуждения [5–7]. В ответ на указанные изменения активируются экстрапирамидные пути ствола головного мозга, которые начинают генерировать спонтанную активность, не связанную с моторной активностью коры [6].



Главными возбуждающими медиаторами нервной системы, участвующими в регуляции мышечного тонуса, являются глутамат и аспартат, основным тормозным нейротрансмиттером – гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Определенную роль в реализации нарушений мышечного тонуса играют серотонинергические и норадренергические системы ствола головного мозга, которые могут оказывать как возбуждающее, так и тормозное влияние на уровне спинальных нейрональных сетей [8].

Изменение функционального взаимодействия между различными отделами центральной нервной системы приводит к реорганизации сегментарного аппарата спинного мозга. Образуются новые контакты между нейронами спинного мозга и нисходящими путями головного мозга, что сопровождается повышением рефлекторной возбудимости на сегментарном уровне и реализуется клинически формированием «динамических» феноменов спастичности в виде клонусов и синкинезий [6].

Одним из методов оценки функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга является изучение параметров Н-рефлекса (ответ мышцы на раздражение чувствительных волокон периферического нерва). Установлено, что при спастичности зона вызывания Н-рефлекса значительно расширяется [9].

Нарушение нейронального контроля скелетных мышц приводит к трансформации их белковой структуры, прежде всего миозинового фенотипа, а также к изменению свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов). В результате в мышце значительно увеличивается доля «быстрых», но легкоутомляемых волокон, а ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур [8, 10].

Спастичность различных групп мышц неодинаково влияет на двигательную активность пациента. Например, спастичность четырехглавой мышцы бедра в условиях пареза может способствовать поддержанию вертикальной позы за счет

сохранения опорной функции ноги. В то же время спастичность мышц кисти всегда ограничивает ее функциональные возможности. В целом постинсультная спастичность негативно сказывается на двигательной активности и обычно сопровождается рядом динамических двигательных феноменов: непроизвольными движениями, клонусами или спазмами, спастическими синкинезиями. Помимо ухудшения двигательных функций постинсультная спастичность может способствовать развитию постинсультного болевого синдрома в области плеча, распространенность которого варьирует от 16% в раннем восстановительном периоде до 36% в позднем восстановительном периоде [11].

Выраженность клинической симптоматики при постинсультной спастичности и ее влияние на качество жизни оцениваются врачом, пациентом, а также лицами, ухаживающими за больным. Прежде всего определяется степень спастичности в покое, для чего используется шкала Эшуорта, потом оценивается функциональное состояние конечности при движениях, а также наличие сопутствующих спастичности симптомов (боли, неприятных ощущений, патологических синкинезий). С учетом всех перечисленных факторов разрабатывают план лечебных мероприятий.

Лечение

Пациентам с постинсультной спастичностью показано проведение как немедикаментозного, так медикаментозного лечения.

Немедикаментозное лечение включает физическое упражнение, лечение положением, использование ортезов, массаж, теплотечение, криотерапию, электромиостимуляцию, методы биологической обратной связи [3, 12]. Поскольку данные мероприятия, как правило, имеют непродолжительный эффект, их следует проводить постоянно, не ограничиваясь одним-двумя курсами в год. В этой связи необходимо обучать больных и ухаживающих за ними лиц методикам, применение которых возможно в домашних условиях.

Оптимальным медикаментозным методом коррекции локальной спастичности считаются местные инъекции препаратов ботулотоксина, который состоит из нейротоксина типа А и некоторых других белков. Ботулотоксин блокирует высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. К наиболее значимым результатам ботулинотерапии относятся улучшение ходьбы и расширение возможностей самообслуживания. Эффект развивается через четыре – семь дней и сохраняется в большинстве случаев на протяжении 12–16 недель [13]. Однако максимальная эффективность действия препарата достигается при его введении под контролем электромиографии, что не всегда доступно. Кроме того, инъекции препарата не рекомендованы пациентам, принимающим терапевтические дозы антикоагулянтов [13]. В целом, несмотря на развитие помощи больным, перенесшим инсульт, на сегодняшний день возможности ботулинотерапии ограничены.

Еще одним методом локального воздействия является применение алкогольного и фенольного невролиза моторных ветвей нервов, что приводит к необратимой их деструкции и фиброзу окружающих тканей. Процедура проводится под контролем электромиографии и/или ультразвукового исследования [13]. Недостаток данного метода – побочные эффекты в виде дизестезии, слабости и локальной отечности в месте инъекции [1]. В настоящее время невролиз применяется редко (преимущественно у лежачих пациентов), как правило, в сочетании с ботулинотерапией. Эффект сохраняется от двух до 36 месяцев [13].

Из пероральных медикаментозных средств первой линии, используемых при постинсультной спастичности, в международных рекомендациях указываются миорелаксанты центрального действия: тизанидин и баклофен. Возможно также применение толперизона, диазепам, габапентина [13]. При лечении церебральной спастичности наиболее часто ис-



пользуют тизанидин, при спинальной спастичности – тизанидин и баклофен [14].

Тизанидин в лечении постинсультной спастичности

Тизанидин (Сирдалуд®) – центральный агонист имидазолиновых и альфа-2-адренорецепторов как на спинальном, так и на супраспинальном уровне [13, 15]. Тизанидин усиливает пресинаптическое ингибирование мотонейронов за счет снижения высвобождения возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) из спинальных интернейронов, а также за счет ингибирования активности облегчающих цереброспинальных путей. Помимо этого тизанидин препятствует высвобождению субстанции Р тонкими чувствительными волокнами, способствует снижению функциональной активности области голубого пятна в стволе головного мозга и снижению возбудимости сегментарного аппарата спинного мозга [16].

Контролируемые клинические исследования показали эффективность тизанидина при постинсультной спастичности. Так, одно из исследований показало, что тизанидин в дозе 8 мг/сут снижает уровень фасилитации Н-рефлекса у всех пациентов ($n = 14$) с постинсультной спастичностью. Этого не происходит при использовании плацебо. Снижение фасилитации наблюдалось как на пораженной, так и на клинически интактной стороне. В то же время при приеме тизанидина не отмечается изменение показателя H_{max}/M_{max} и порога вызывания Н-рефлекса, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии влияния препарата на возбудимость спинальных мотонейронов. Наблюдалось достоверное уменьшение степени спастичности с 2,9 до 1,9 балла по шкале Эшуорта [17].

В нескольких исследованиях был выявлен дозозависимый антиспастический эффект тизанидина. В группе пациентов с рассеянным склерозом ($n = 17$) и степенью спастичности в нижних конечностях два-три балла по шкале Эшуорта была показана связь между концентрацией препарата

в крови и его антиспастическим эффектом. При этом связи между определенными значениями концентрации препарата и антиспастическим эффектом в обследованной группе выявлено не было, что свидетельствует о необходимости индивидуального подбора дозы. Было отмечено, что эффект 2 мг тизанидина не отличался от такового при назначении плацебо. Так, степень спастичности через два часа после приема 2 мг препарата снижалась на 29% (при приеме плацебо – на 28%), при приеме 8 мг тизанидина – на 38%. Антиспастический эффект не сопровождался снижением мышечной силы. В указанном исследовании данные клинической оценки степени спастичности подтвержались результатами количественного исследования мышечного тонуса с помощью электрогониометра (прибор показал высокую степень чувствительности и надежности) [8].

Зависимость антиспастического эффекта от дозы тизанидина у пациентов с постинсультной спастичностью изучалась в мультицентровом исследовании, включавшем 47 пациентов, степень спастичности составляла два-три балла по шкале Эшуорта, время после инсульта – шесть месяцев [16]. Проводилось титрование дозы препарата с доведением ее до 36 мг (достижение максимальной дозировки у 21% пациентов). В результате приема тизанидина за 16 недель снизилась степень спастичности без изменения мышечной силы, интенсивность болевого синдрома и, как следствие, улучшилось качество жизни пациентов [16].

Таким образом, в исследованиях подтвержден дозозависимый клинический эффект препарата, лечение спастичности требует применения более высоких доз тизанидина, нежели лечение болевых синдромов. Отсутствие эффекта в некоторых случаях может быть обусловлено недостаточной дозой препарата [8, 18]. Анализ результатов нескольких исследований, изучавших антиспастический эффект тизанидина в сравнении с плацебо и другими пероральными миорелаксанта-

ми, показал снижение степени спастичности при приеме тизанидина на 21–37%, в то время как для плацебо данный показатель варьировал от 4 до 9%. При этом тонус мышц снизился у 60–80% пациентов в группе тизанидина, у 60–65% в группе баклофена, у 60–83% в группе диазепам. Переносимость препарата была оценена как очень хорошая у 44–100% пациентов в группе тизанидина, у 38–90% в группе баклофена и 20–54% в группе диазепам. При этом в группе тизанидина пациенты не ощущали нарастания мышечной слабости в отличие от пациентов, принимавших баклофен. Все препараты вызывали сонливость [19]. По совокупности показателей эффективности и переносимости тизанидин продемонстрировал выраженные преимущества в лечении постинсультной спастичности по сравнению с другими пероральными миорелаксантами [16, 19, 20]. Исследования, в которых сравнивалось лечебное воздействие тизанидина и ботулотоксина при постинсультной спастичности в верхней конечности, показали, что оба препарата являются эффективными. При этом для достижения оптимальных результатов необходимо точно соблюдать дозировки и определять места инъекций ботулотоксина [18]. В другом исследовании изучалось совместное применение ботулотоксина с пероральными антиспастическими препаратами в группе детей с детским церебральным параличом. Установлено, что комбинация ботулотоксина с тизанидином является более эффективной, чем комбинация ботулотоксина и баклофена [21]. При приеме внутрь тизанидин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается через один-два часа. Оптимальный терапевтический эффект, как правило, развивается при назначении препарата в суточной дозе 12–24 мг, разделенной на три приема; диапазон эффективных доз составляет 2–36 мг [22]. Максимальная суточная доза составляет 36 мг. Увеличение и снижение дозировки следует проводить постепенно. Метаболизируется ти-



занидин в печени преимущественно изоферментом CYP1A2. Следует помнить: такие препараты, как ципрофлоксацин и флувоксамин, ингибируют данный фермент, в результате чего может значительно усиливаться гипотензивное действие тизанидина. Особую осторожность следует проявлять при сочетании препарата с антигипертензивными средствами. Резкое прекращение приема тизанидина может привести к развитию синдрома отмены, особенно при длительном лечении совместно с антигипертензивными препаратами.

Чаще всего на фоне приема тизанидина наблюдаются такие побочные эффекты, как сонливость, головокружение, снижение артериального давления. Возможно также появление общей слабости, сухости во рту, нарушение сна, галлюцинации [8, 17]. Следует отметить, что все побочные эффекты являются дозозависимыми и могут быть минимизированы при правильном титровании дозы. При их появлении следует снизить дозировку до предыдущего уровня на несколько дней, после чего возобновить наращивание дозы [8]. Как правило, при плохой переносимости побочные эффекты появляются уже при минимальных дозировках препарата [8, 22].

В настоящее время тизанидин доступен также в дозировке 6 мг в форме капсул с модифицированным высвобождением (Сирдалуд® МР). Для большинства пациентов оптимальной является доза 12 мг/сут, в редких случаях – 24 мг/сут [22]. Лечение начинают с одной капсулы в сутки, при необходимости дозу увеличивают с частотой раз в семь дней. Следует отметить, что Сирдалуд® МР показал высокую эффективность в отношении центральной сенситизации при развитии постинсультного болевого синдрома в области плеча [11].

Другие миорелаксанты

Еще одним препаратом первой линии для лечения постинсультной спастичности является баклофен – агонист рецепторов В-типа ГАМК, расположенных в зоне окончаний первичных сенсорных афферентов спинного мозга. Усиливая поляри-

зацию мембран интернейронов, баклофен препятствует току кальция в пресинаптические терминалы и высвобождению эндогенных трансммиттеров, за счет чего происходит ингибирование моно- и полисинаптических рефлексов спинного мозга [13].

Максимальная дозировка составляет 120 мг/сут, изменение дозы в большую или меньшую сторону следует проводить раз в неделю и не более чем на 15 мг. Побочные эффекты баклофена также являются дозозависимыми: чаще всего отмечаются общая слабость, сонливость. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что ГАМКергические препараты могут снижать пластичность мозга в раннем восстановительном периоде после инсульта, в связи с чем нежелательно назначать их в указанное время. Препарат также не рекомендован пожилым пациентам из-за развития выраженной сонливости [13].

Следует обратить внимание на возможность интратекального введения баклофена с помощью помпы. Это высокоэффективный метод лечения при выраженной спастичности, в том числе у пациентов, перенесших инсульт, который значительно снижает частоту побочных эффектов. Однако данный метод используется относительно редко, что связано с высокой стоимостью оборудования [13].

В нашей стране широко применяется толперизон – миорелаксант центрального действия, близкий по структуре к лидокаину. Препарат стабилизирует мембраны нервных клеток. Применение толперизона показало высокую эффективность и безопасность в отношении снижения мышечного тонуса при спастичности в нескольких контролируемых исследованиях [23, 24].

В России проведено сравнительное исследование эффективности различных миорелаксантов у пациентов с постинсультной спастичностью, по результатам которого было показано уменьшение степени спастичности и улучшение бытовой адаптации у пациентов, принимавших толперизон и тизанидин. При этом толперизон назначался в дозе до 900 мг/сут.

В ходе исследования существенных побочных эффектов при приеме толперизона выявлено не было [23]. Однако крупных международных исследований в отношении данного препарата при постинсультной спастичности не проводилось. Лечение толперизоном целесообразно начинать с суточной дозы 300 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 900 мг.

Другими пероральными лекарственными препаратами, применяемыми для снижения мышечного тонуса при спастичности, являются бензодиазепины, габапентин и дантролен (в России не зарегистрирован). Однако данных об их эффективности при постинсультной спастичности получено не было [13].

В литературе обсуждается возможность комбинации различных миорелаксантов с целью достижения максимального эффекта. Доказательной базы для рекомендации каких-либо сочетаний препаратов на сегодняшний день нет, при этом повышается вероятность суммации побочных эффектов, в связи с чем попытки комбинировать пероральные миорелаксанты представляются нерациональными [13].

Заключение

Вне зависимости от степени выраженности постинсультной спастичности следует помнить, что спастичность значительно нарастает при наличии болевых синдромов, пролежней, констипации, инфекции мочевыводящих путей. Лечение указанных состояний, а также обеспечение комфортной обстановки являются необходимыми условиями коррекции спастичности и улучшения качества жизни пациента. Фармакологическое лечение должно подбираться индивидуально и проводиться длительно. Дозу выбранного препарата следует наращивать постепенно до достижения клинического эффекта. В отсутствие значимого эффекта от пероральных медикаментозных средств необходимо рассмотреть вопрос о комбинации фармакотерапии и хирургических методов лечения постинсультной спастичности. *



Литература

1. Francisco G.E., McGuire J.R. Poststroke spasticity management // Stroke. 2012. Vol. 43. № 1. P. 3132–3136.
2. Yazdchi M., Ghasemi Z., Moshayedi H. et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity // Iran. J. Neurol. 2013. Vol. 12. № 2. P. 47–50.
3. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Спастичность как проблема двигательной реабилитации: роль миорелаксантов // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 1. 56–59.
4. Sommerfeld D.K., Eek E.U., Svensson A.K. et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations // Stroke. 2004. Vol. 35. № 1. P. 134–139.
5. Blicher J.U., Jakobsen J., Andersen G. et al. Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study // Neurorehabil. Neural Repair. 2009. Vol. 23. № 5. P. 486–493.
6. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes // Muscle Nerve. 2005. Vol. 31. № 5. P. 535–551.
7. Lotze M., Markert J., Sauseng P. et al. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. № 22. P. 6096–6102.
8. Emre M., Leslie G.C., Muir C. et al. Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud) // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1994. Vol. 57. № 11. P. 1355–1359.
9. Катушкина Э.А., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. и др. Постинсультная спастичность: нейрофизиологические характеристики состояния верхнего и нижнего мотонейронов // Неврологический журнал. 2011. Т. 16. № 4. С. 11–18.
10. Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Яхно Н.Н. и др. Изменения скелетных мышц при постинсультной спастичности // Неврологический журнал. 2011. Т. 16. № 4. С. 19–26.
11. Ситнова М.А., Есин О.Р., Есин Р.Г. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения // Практическая медицина. 2014. № 2. С. 48–51.
12. Антипова Л.Н. Постинсультная спастичность: аспекты выбора терапии // НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия. 2012. № 3. С. 27–30.
13. Simon O., Yelnik A.P. Managing spasticity with drugs // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2010. Vol. 46. № 3. P. 401–410.
14. Королев А.А. Выбор фармакологической терапии при спастическом мышечном гипертонусе // Лечащий врач. 2013. № 2. С. 82–87.
15. Ono H., Fukushima C., Fukuda H. Effect of the centrally acting muscle relaxant tizanidine on spinal reflexes: involvement of descending noradrenergic systems // Jpn. J. Pharmacol. 1993. Vol. 62. № 4. P. 357–362.
16. Gelber D.A., Good D.C., Dromerick A. et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke // Stroke. 2001. Vol. 32. № 8. P. 1841–1846.
17. Maupas E., Marque P., Roques C.F. et al. Modulation of the transmission in group II heteronymous pathways by tizanidine in spastic hemiplegic patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. Vol. 75. № 1. P. 130–135.
18. Yazdchi M., Ghasemi Z., Moshayedi H. et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity // Iran. J. Neurol. 2013. Vol. 12. № 2. P. 47–50.
19. Wagstaff A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders // Drugs. 1997. Vol. 53. № 3. P. 435–452.
20. Rekan T. Clinical assessment and management of spasticity: a review // Acta Neurol. Scand. Suppl. 2010. Vol. 190. P. 62–66.
21. Dai A.I., Wasay M., Awan S. Botulinum toxin type A with oral baclofen versus oral tizanidine: a nonrandomized pilot comparison in patients with cerebral palsy and spastic equinus foot deformity // J. Child. Neurol. 2008. Vol. 23. № 12. P. 1464–1466.
22. Данилов А.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуд) в клинической практике. Обзор литературы // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 20. С. 1370–1375.
23. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Васильева И.В. Сравнительная характеристика эффективности разных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012. № 2. С. 29–35.
24. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность // Лечащий врач. 2008. № 5. С. 34–38.

Opportunities for Using Tizanidine (Sirdalud®) in Patients with Post-Stroke Spasticity

E.A. Katushkina, O.Ye. Zinovyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elina Anatolyevna Katushkina, elina_katushkina@rambler.ru

Post-stroke spasticity substantially limits motor capabilities of patients, hinders patient care, and contributes to development of pain syndromes. A modern view of pathophysiology of post-stroke spasticity and therapeutic approaches are presented. A mode of action and opportunities for using tizanidine (Sirdalud®) for correction of elevated muscle tone in post-stroke patients are discussed and compared with other muscle relaxants.

Key words: post-stroke spasticity, tizanidine, tolperizone, baclofen

Неврология