

Тизалуд в комплексном лечении больных рассеянным склерозом

Л.В. Климович, И.Ф. Федотова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Институт патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко АМН Украины

В настоящее время система здравоохранения испытывает необходимость в фармакоэкономических исследованиях, позволяющих определять оптимальную тактику ведения больных. В таких исследованиях анализируется соотношение «цена — качество» методом сравнения рыночной стоимости препаратов и их клинической эффективности или соотношение «затраты — эффективность» методом сравнения стоимости альтернативных курсов лечения.

Лечение больных рассеянным склерозом (РС) является сложной медико-социальной проблемой, актуальность которой из года в год возрастает. Это связано с тем, что численность больных данной патологией не только неуклонно растет, но и является ведущей причиной инвалидизации.

Высокая частота инвалидизации пациентов с рассеянным склерозом связана не только с нарушением церебральных функций пациентов, но и с формированием двигательных расстройств, вызванных развитием патологически повышенного мышечного тонуса. Выбор препаратов, снижающих мышечный тонус, миорелаксантов центрального действия невелик. Лечение проводится длительно. Поэтому идеальный антиспастический препарат должен, наряду с обязательной высокой клинической эффективностью, иметь доступную цену и минимальную выраженность побочных эффектов [1, 6, 8, 9, 11].

В связи с этим становится понятной актуальность проведения фармакоэкономических исследований в области лечения нарушенного мышечного тонуса у больных с рассеянным склерозом.

Тизалуд (Tizanidine hydrochloride) — агонист (пресинаптических) адренорецепторов, блокирующий выделение возбуждающих нейротрансмиттеров, в первую очередь норадреналина и аспартата, в спинном и головном мозге (на уровне синего пятна — locus ceruleus). В результате этого на уровне промежуточных мотонейронов спинного мозга формируется угнетение постсинаптической реакции возбуждения. Благодаря этому Тизалуд оказывает миорелаксирующий эффект и, кроме того, обладает антиноцицептивным действием, не связанным с воздействием на центральную опиоидную систему [2, 4]. Кроме того, у Тизалуда имеется достаточный анальгезирующий эффект, обусловленный угнетением функции вставочных нейронов задних рогов спинного мозга. Поскольку ни один из известных методов терапии не способствует ремиелинизации, главной задачей лечения больных рассеянным склерозом становится замедление нарастания неврологического дефекта или стабилизация патологического процесса. Важна эффективная симптоматическая терапия. Спастичность и болевые флексорные спазмы являются тягостными для больного и существенными инвалидизирующими факторами, затрудняющими его жизнь. Возникает гиподинамия, которая может привести к развитию контрактур и анкилозов. Роль антиспастической терапии еще более возрастает при проведении ЛФК, когда необходимо облегчить выполнение больными комплекса активных и пассивных движений.

Для детального изучения влияния тизалуда на двигательные функции мы сочли адекватным и обоснованным проведение электромио- и электронейромиографических исследований. Нашей целью была отработка схемы лечения больных РС тизалудом и оценка его эффективности. Исследование проводилось на базе кафедры рефлексотерапии ХМАПО и неврологического отделения 7 городской больницы г. Харькова.

Динамику клинико-электронейромиографических показателей в процессе лечения тизалудом изучали у 27 больных (средний возраст 37,9 года) с ремиттирующим (20 больных) и вторично-прогрессирующим (7 больных) течением РС. Для верификации

диагноза использовали общепринятый в международных стандартах диагностический алгоритм: анализ клинической картины, компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга, а также нейрофизиологические, иммунологические и биохимические тесты. Во всех случаях поставлен диагноз достоверного РС [12]. У всех больных процесс был в стадии стабилизации с продолжительностью ремиссии не менее 3 месяцев.

Для решения поставленных задач больные методом случайных чисел были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести и течению заболевания, степени выраженности двигательных расстройств. В основную группу вошли 19 больных (7 мужчин и 12 женщин), в контрольную — 8 (4 мужчины и 4 женщины).

Исходя из цели исследования, мы отбирали больных с преимущественным поражением пирамидной системы в виде спастического парапареза нижних конечностей и в меньшей степени — с другими расстройствами, такими как нарушение координации, поражение черепных нервов и/или изменения в интеллектуальной сфере. Поэтому в многообразии клинической симптоматики в основной группе больных, как и в контрольной, мы выделили главный интересующий нас симптомокомплекс — поражение пирамидного пути, которое было у всех обследованных больных обеих групп. Оно проявлялось спастическим парапарезом нижних конечностей, повышением сухожильных рефлексов. Тонким и анамнестически наиболее ранним проявлением заинтересованности пирамидных путей были снижение и даже утрата брюшных рефлексов — у 100 % больных.

Из симптомов поражения мозжечка чаще всего встречались нарушение походки по спастическому и атактическому типу (у 47,4 %), интенционный тремор (у трети больных), а также нарушения почерка и скандированная речь. Реже у больных основной группы выявлялись изменения поверхностной и глубокой чувствительности (21,1 %), 15,8 % больных этой группы жаловались на онемение и жжение в ногах. У 1 пациента основной группы были сильные головные боли. Ретробульбарный неврит в анамнезе был у троих больных. Симптомы нарушения функций тазовых органов имелись у 47,4 % больных и носили характер императивных позывов, задержки или периодического недержания мочи; эти нарушения встречались с почти одинаковой частотой в обеих группах. Практически все больные были эмоционально лабильны, у одной даже наблюдались истерические припадки. Однако изменения нейропсихической сферы в виде снижения мнестико-интеллектуальных способностей отмечались крайне редко (у 3 больных основной и 2 больных контрольной группы). У больных той и другой группы имелись также нарушения в половой сфере — импотенция у мужчин, нарушения менструального цикла у женщин. Все больные находились на стационарном лечении в течение 21—30 дней с дальнейшим наблюдением. Наше исследование носило пилотный характер и было нацелено не на «финальные результаты», а на изучение симптоматического воздействия тизалуда на двигательную систему больных и степень их инвалидизации. Больные основной группы получали тизалуд внутрь по 4 мг 3 раза в день на протяжении 21—30 дней. Больные группы сравнения принимали дифференцированное лечение основного заболевания с применением баклофена в дозе 25 мг 2 раза в день. Электромио- и электронейромиографические исследования проводили до лечения, на 7-й и 21-й день его применения. С учетом «суточного мерцания» симптомов исследование проводили в одно и то же время суток.

Для оценки влияния препарата на клиническую картину РС использовали стандартную карту неврологического обследования и международные оценочные шкалы: оценки тяжести состояния больных по J. Kurtzke [7] — Functional Systems (FS) (максимально — 6 баллов, норма — 0); степени инвалидизации — Expanded Disability Status Scale (EDSS) — одну из модификаций шкалы функциональных систем (максимально 100 баллов — норма) [3, 5, 10]. Клиническим критерием улучшения считали уменьшение неврологического дефицита по шкале EDSS на 1 балл и более, критерием ухудшения —

увеличение показателя на ту же величину. Максимально в шкале имеется 9 степеней: чем выше степень, тем более выражено повреждение. Спастичность оценивали по 5-балльной системе. Результаты обрабатывали с применением современных статистических методов вычисления и сравнения средних чисел.

У всех 19 больных основной группы после приема препарата в течение 2—4 дней наблюдалось снижение мышечного тонуса. У 1 больного после 10 дней применения препарата возникло недержание мочи, при том, что в анамнезе у него, наоборот, отмечалась задержка мочеиспускания, что описано в литературе и часто встречается как переход в периодическое недержание мочи. Уменьшение дозы (2 мг трижды в день) устранило это нарушение. Из 19 больных основной группы 10 хорошо переносили препарат уже с первого приема. У 4 больных наблюдалась сонливость, у 3 больных — незначительное снижение артериального давления, зуд отмечался у 1 пациента. Динамика функционального статуса больных РС (по оценочным шкалам в баллах) при лечении тизалудом представлена в таблице 1.

Исследование состояния функциональных систем — пирамидной, мозжечка, черепных нервов, чувствительности тазовых органов, зрения и интеллекта — выявило тенденцию к снижению среднего балла по шкалам EDSS и FS ($p > 0,05$). Эти сдвиги произошли в основном за счет уменьшения выраженности поражения пирамидных путей.

Таблица 1

Динамика функционального статуса больных РС (по оценочным шкалам в баллах) при лечении тизалудом

Шкала	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Функциональных систем (FS)	5,9 ± 1,0	5,8 ± 0,5	6,0 ± 0,8	5,7 ± 0,3
поражение пирамидной системы	2,89 ± 0,4	2,45 ± 0,2	—	—
нарушение координации	1,19 ± 0,3	1,19 ± 0,3	—	—
нарушение системы черепных нервов	0,31 ± 0,03	0,37 ± 0,05	—	—
нарушение чувствительности	0,15 ± 0,02	0	—	—
нарушение тазовых функций	1,57 ± 0,2	1,60 ± 0,2	—	—
поражение зрительных нервов	0	0	—	—
изменения интеллекта	1,30 ± 0,2	1,27 ± 0,2	—	—
EDSS	4,2 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,5
SCRIPPS — оценка неврологического статуса	70,1 ± 0,2	77,9 ± 2,0 ($p < 0,05$)	77,2 ± 0,2	70,2 ± 3,9

Наращение среднего балла по шкале SCRIPPS было достоверным. В контрольной группе изменения оказались незначительными, хотя имели ту же направленность. Улучшение неврологического статуса сопровождалось положительной динамикой характеристик электромио- и электронейромиографии, что несомненно, имеет колоссальное значение для пациента в виде уменьшения спастичности, а следовательно и повышения качества жизни. До начала лечения у больных РС при проведении глобальной электромиографии регистрировалась ЭМГ, соответствующая тонической или фазической двигательной реакции. В зависимости от силы сокращения амплитуда осцилляций колебалась в разных пределах как в покое, так и при тонических реакциях и максимально произвольном сокращении (табл. 2). При этом на всех фоновых ЭМГ регистрировались кривые с иглообразными осцилляциями.

Судя по полученным данным, на фоне применения тизалуда происходили статистически значимые изменения показателей глобальной электромиографии, что проявлялось после курса лечения повышением амплитуды осцилляций при максимальном произвольном сокращении в M. gastrocnemius справа и слева, в M. tibialis anterior справа и слева. Это может быть связано с центральным миорелаксирующим действием тизалуда на скелетную, поперечнополосатую мускулатуру нижних конечностей.

Таблица 2

Динамика амплитуды глобальной электромиограммы (в мкВ) на фоне лечения тизалудом больных РС

Время исследования	Покой		Тонические реакции		Максимальное произвольное сокращение	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
<i>M. gastrocnemius</i>						
До лечения	12,2 ± 3,4	13,6 ± 2,2	20,3 ± 1,9	19,2 ± 1,7	559 ± 30	432 ± 42
7-й день	13,3 ± 3,2	10,9 ± 2,8	16,4 ± 5,6	20,3 ± 2,2	576 ± 42	542 ± 23
После курса лечения	15,4 ± 2,8	17,4 ± 0,8*	30,4 ± 6,8*	27,2 ± 3,3*	679 ± 53*	616 ± 16*
<i>M. tibialis anterior</i>						
До лечения	21,9 ± 2,2	13,7 ± 1,1	20,7 ± 2,5	16,3 ± 2,5	556 ± 43	378 ± 32
7-й день	15,6 ± 1,7	15,1 ± 1,3	17,9 ± 3,5	15,9 ± 1,2	665 ± 38	567 ± 41
После курса лечения	15,4 ± 2,0	14,3 ± 2,0	25,1 ± 15*	19,1 ± 2,2	778 ± 24*	689 ± 34*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — достоверные различия с показателями до лечения.

У больных РС отмечено некоторое увеличение фоновых значений скоростей проведения импульса (СПИ) по срединному и локтевому нервам, более выраженное по афферентным волокнам (СПИ_{афф}). В то же время в нижних конечностях определялось снижение СПИ по большеберцовому и малоберцовому нервам, что соответствовало выраженной спастичности в нижних конечностях, выявлявшейся у всех обследованных больных. Максимальная амплитуда вызванного М-ответа в мышцах кистей и стоп была снижена, в то время как амплитуда потенциала действия (ПД) срединного и большеберцового нервов превышала норму.

На фоне применения тизалуда выявлено достоверное увеличение амплитуды М-ответа срединного нерва справа и слева ($p < 0,01$) с тенденцией к увеличению СПИ по эфферентным волокнам (СПИ_{эфф}) с обеих сторон. Аналогичной была динамика СПИ_{эфф} и по локтевому нерву, где значительное увеличение амплитуды вызванного мышечного ответа сопровождалось увеличением СПИ по его двигательным волокнам (табл. 3).

Таблица 3

Динамика электронейромиографических показателей на фоне лечения тизалудом больных РС

Момент исследования	Латентный период М-ответа, мс	Длительность М-ответа, мс	Амплитуда М-ответа, мкВ	ПД нерва, мкВ	СПИ _{эфф} м/с	СПИ _{эфф} м/с
<i>N. medianus</i>						
До лечения	2,56 ± 0,8	13,7 ± 1,0	4800 ± 320	65 ± 4,2	65,3 ± 3,7	57,1 ± 2,2
7-й день	2,82 ± 0,5	13,4 ± 2,1	5700 ± 200	60 ± 4,9	62,7 ± 2,8	61,8 ± 2,7
После курса лечения	2,25 ± 0,3	13,8 ± 0,6	8300 ± 250*	64 ± 3,1	64,9 ± 4,5	63,1 ± 3,1
<i>N. ulnaris</i>						
До лечения	2,35 ± 0,3	13,5 ± 0,5	4910 ± 221	69 ± 3,7	66,6 ± 3,1	60,3 ± 3,6
7-й день	2,43 ± 0,9	13,6 ± 2,0	4400 ± 340	65 ± 4,1	65,7 ± 2,7	59,8 ± 2,9
После курса лечения	2,90 ± 0,2	13,9 ± 0,4	6500 ± 235*	65 ± 3,9	64,5 ± 2,1	61,2 ± 2,2
<i>N. peroneus</i>						
До лечения	3,31 ± 0,3	8,1 ± 0,8	2350 ± 120	—	—	43,8 ± 2,1
7-й день	3,92 ± 0,9	8,7 ± 1,0	4300 ± 225*	—	—	45,7 ± 3,1
После курса лечения	3,75 ± 0,4	9,0 ± 0,6	4850 ± 96*	—	—	43,5 ± 2,1
<i>N. tibialis post. Dextra</i>						
До лечения	7,00 ± 0,3	11,8 ± 0,5	2450 ± 115	—	—	43,5 ± 2,2
7-й день	6,10 ± 0,9	12,2 ± 1,3	4700 ± 235*	—	—	44,9 ± 3,1
После курса лечения	5,76 ± 0,2*	12,1 ± 0,4	5000 ± 139*	—	—	43,0 ± 2,1

Электронейромиографические характеристики в исследуемых нервах нижних конечностей также имели положительную динамику. Так, амплитуда вызванного М-ответа в мышцах стоп достоверно увеличилась уже через 7 дней и на 21-й день применения препарата превысила 3000 мкВ как справа, так и слева ($p < 0,05$). Выявлялось также увеличение СПИ_{эфф} после однократного введения препарата ($p < 0,05$). Это сопровождалось уменьшением латентных периодов вызванных мышечных ответов.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

Тизалуд оказывает положительное воздействие на показатели двигательной активности больных РС и их адаптацию при оценке по стандартным международным шкалам FS, EDSS, SCRIPPS.

На основании данных электромио- и электронейромиографических исследований установлена положительная динамика нейрофизиологических характеристик нейромоторного аппарата на фоне применения препарата тизалуд. Эти характеристики могут служить критерием эффективности и адекватности проводимой комплексной терапии. Лечение тизалудом больных РС необходимо проводить строго индивидуально, с учетом соотношения спастичности и силы мышц, а также характера и степени мозжечковых расстройств.

Определялась диссоциация между фоновыми значениями амплитуд миопотенциалов в мышцах верхних и нижних конечностей — угнетение амплитуды осцилляций в мышцах нижних конечностей, где клинически определялись спастические изменения мышечного тонуса, и сохранность значений амплитуд в мышцах верхних конечностей. Между тем отмечалась асимметрия амплитуд миопотенциалов в одноименных мышцах справа и слева.

Таким образом, Тизалуд при лечении больных с нарушениями мышечного тонуса при рассеянном склерозе с позиций фармакоэкономического анализа зарекомендовал себя как оптимальный препарат и может широко применяться во врачебной практике для лечения спастичности, в том числе и у пациентов старших возрастных групп, что значительно расширяет спектр применения препарата.

Список литературы

1. Певницкий Л. А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // *Вестник АМН СССР*. — 1988, № 7. — С. 48–51.
2. Хондкариан О. А., Завалишин И. А., Невская О. М. Рассеянный склероз. — М., 1987.
3. Poser C. M., Paty D. W., Schneiberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Ann. Neurol.* — 1983; 13: 227–231.
4. Scaiola V., Rami V., Cimio C. et al. Childhood multiple sclerosis (MS): multimodal evoked potentials and magnetic response imaging (MRI) comparative study // *Neuropediatrics*. — 1991; 22: 1: 15–23.
5. Visscher B. R., Myers L. W., Ellison G. W. et al. HLA types and immunity in multiple sclerosis // *Neurology*. — 1979; 29: 1561–1565.
6. Авксентьева М. В. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М. В. Авксентьева, П. А. Воробьев, В. Б. Герасимов, С. Г. Горохова, С. А. Кобина / Под. ред. проф. П. А. Воробьева. — М.: Изд-во Ньюдиамед, 2000. — С. 23.
7. Белоусов Ю. Б. Лекарственный формуляр — основа стандартизации в здравоохранении // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. — 2000, № 2. — С. 17–21.
8. Тревелл Дж. Г., Симонс Д. Г. Миофасциальные боли / Пер. с англ. В 2 т.; Т. 2. — М.: Медицина, 1989. — 436.
9. Visscher B. R., Myers L. W., Ellison G. W. et al. HLA types and immunity in multiple sclerosis // *Neurology*. — 1979; 29: 1561–1565.
10. Байдина Т. В., Шутков А. А. Рассеянный склероз в детском возрасте // *Журнал неврол. и психиатр.* — 1990; 90: 8: 36–38.
11. Duquette P., Murrey T. J., Pleines J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients // *J. Pediat.* — 1987; 111: 359–363.
12. Muller J., Todt H., Sauermann W. Multiple Sklerose mit Fruhmani-festation im Kindesalter // *Psychiat. Neurol. Med. Psychol. (Leipzig)*. — 1990; 42: 157–162.

Л.В. Климович, І.Ф. Федотова

Тізалуд в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз

У статті наведені дані щодо вивчення застосування препарату Тізалуд в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз для зниження спастичності. Доведена ефективність та доцільність використання препарату, встановлена позитивна динаміка нейрофізіологічних характеристик нейромоторного апарату на тлі використання Тізалуду під час лікування хворих з порушеннями м'язового тону при розсіяному склерозі з позицій фармако-економічного аналізу.

Ключові слова: розсіяний склероз, м'язовий тонус, Тізалуд.

L.V. Klymovych, I.F. Fedotova

Tizalud in a complex therapy of patients with multiple sclerosis

In the article data about usage of Tizalud in a complex therapy of multiple sclerosis to diminish spasticity are presented. In terms of a pharmaco-economic analysis. An efficacy and rationality of usage of the medication have been proved, a positive dynamics of neurophysiological characteristics of the neuromotor system has been found out in usage of Tizalud in therapy of patients with muscle tone impairments in multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, muscular tone, Tizalud.