

Спастичность: патогенез и современные подходы к лечению

В.П. Бархатова, профессор И.А. Завалишин, А.В. Переседова

ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва

Спастичность в сочетании с парезом является одним из наиболее частых неврологических синдромов и развивается в результате поражения супраспинальных или спинальных нисходящих двигательных систем с обязательным вовлечением кортикоспинального тракта. Развитие спастики в значительной степени снижает функциональную активность и увеличивает инвалидизацию пациентов, ухудшая качество их жизни. В связи с этим изучение патогенеза спастики и разработка новых подходов к ее патогенетическому лечению являются актуальной проблемой.

Большой прогресс, достигнутый в настоящее время в понимании патофизиологических механизмов двигательных нарушений, в том числе спастики, а также в разработке подходов к их лечению, связан с идентификацией и исследованием функциональной роли нейротрансмиттерных систем, участвующих в регуляции двигательных функций. Показано, что организация двигательного поведения, в том числе нейротрансмиттерная анатомия так называемых двигательных центров — церебральных структур, вовлеченных в двигательный контроль, является чрезвычайно сложной и во многом требует дальнейших исследований.

С учетом современных достижений в области нейрохимии и нейрофизиологии спастичность можно рассматривать, как результат нарушения взаимодействия различных супраспинальных и спинальных нейротрансмиттерных систем, связанного с центральным повреждением и последующими адаптивными изменениями всех структур, участвующих в генерации и регуляции движений [13]. Изменение супраспинальных и/или афферентных импульсов от мышц и кожных покровов к спинному мозгу приводит, в свою очередь, к изменению чувствительности и функциональной активности спинальных сегментарных интернейронов и мотонейронов, что лежит в основе нарушения их взаимодействия и способности интегрировать нисходящие и периферические афферентные импульсы. Развивающаяся в результате этого гиперактивность рефлекторных реакций на спинальном сегментарном уровне, которая является патофизиологическим механизмом спастики, приводит к развитию ее клинических проявлений, таких как характерное скорость-зависимое повышение мышечного тонуса, связанное с пассивным растяжением мышц, повышение и иррадиация сухожильных рефлексов, флексорные спазмы [1,2,10,15].

Установлено, что ключевая возбуждающая трансмиссия в ЦНС, в том числе в супраспинальных и спинальных двигательных системах, осуществляется дикарбоновыми аминокислотами глутаматом и аспаратом, которые выполняют функции нейрональных трансмиттеров в 40% всех синапсов головного и спинного мозга и, таким образом, в основном являются ответственными за осуществление важнейших церебральных функций, таких как память, двигательные, сен-

сорные и когнитивные функции. Основным возбуждающим трансмиттером в мозге человека считается глутамат.

Показана глутаматергическая природа кортико-спинальных систем, начинающихся от двигательных областей коры и составляющих у человека примерно 60% всех волокон пирамидного тракта. Остальные волокна этого тракта начинаются от постцентральной, теменной и других ассоциативных областей мозговой коры [10,25]. При этом значительная часть пирамидного тракта оканчивается в различных подкорковых образованиях, многие из которых, в свою очередь, посылают проекции к спинному мозгу. Нейротрансмиттерная природа этих проекций во многом остается невыясненной. На активность спинальных интернейронов и мотонейронов влияют также глутаматергические системы проекционных нейронов ядер мозжечка, возможно, идущие в составе руброспинального и ретикулоспинального путей [16,21]. В спинном мозге возбуждающие трансмиттеры, которые вовлекаются в сегментарную рефлекторную активность, секретируются также из пресинаптических терминалей первичных афферентных систем и глутаматергических интернейронов.

Установление ключевой роли в развитии спастики повышения активности возбуждающих глутаматергических систем привело к попыткам блокировать спинальные постсинаптические глутаматные рецепторы с целью уменьшения спастики. Однако несмотря на положительные результаты в экспериментальных моделях [20], применение антагонистов глутаматных рецепторов у человека требует дальнейших исследований и создания препаратов, оказывающих селективное действие на спинальные сегментарные структуры без снижения сохранных двигательных возможностей и других функций, опосредуемых возбуждающими нейротрансмиттерами. Уменьшение спастики было отмечено у больных боковым амиотрофическим склерозом при лечении рилузолем — препаратом, блокирующим глутаматергическую трансмиссию. Предполагается, что действие рилузола является сложным и включает как торможение пресинаптического высвобождения глутамата, так и воздействие на постсинаптические рецепторные механизмы, в том числе на экспрессию потенциал-зависимых натриевых каналов и G белков [4,12]. При повреждениях спинного мозга показано также антиспастическое действие антихолинэргического препарата орфенадрин цитрата, который, как было установлено, является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA рецепторов [6,12].

Основным ингибиторным трансмиттером в ЦНС является g-аминоасляная кислота (ГАМК). Она осуществляет нейрональную трансмиссию в 1/3 всех синапсов головного и спинного мозга. Имеющиеся данные свидетельствуют о важной роли ГАМК в регуляции двигательных функций. При этом особенностью нейротрансмиттерной организа-

ции супраспинальных двигательных центров (в первую очередь базальных ганглиев и коры мозжечка) является большое количество ГАМК–ергических нейронов, оказывающих тормозное влияние на активность спинальных интер- и мотонейронов через ингибиторные ГАМК–ергические системы, которые, переключаясь в зрительном бугре, церебральной коре и/или двигательных ядрах мезодиэнцефальной области и мозгового ствола, идут в составе руброспинального, вестибулоспинального и ретикулоспинального трактов [23,7,11]. В спинном мозге ГАМК выполняет функции ингибиторного трансмиттера как на пресинаптических рецепторах, локализованных на терминалях афферентных проекций, так и на постсинаптических рецепторах мотонейронов и интернейронов. Идентифицировано два типа этих рецепторов – ГАМК–А и ГАМК–В, которые различаются как по фармакологическим характеристикам, так и по механизмам функционирования [9,10]. ГАМК–А рецепторы («классические» ГАМК рецепторы) – это сложные макромолекулярные структуры, связанные с бензодиазепиновыми рецепторами. Они активируются ГАМК и некоторыми ее агонистами (мусцимол) и блокируются специфическим антагонистом ГАМК бикакулином. Активация этих рецепторов связана с открытием Cl⁻ каналов. В то же время агонистами ГАМК–В рецепторов являются ГАМК и баклофен. Эти рецепторы не блокируются бикакулином, входят в группу G–белков и связаны с Ca²⁺ и K⁺ каналами.

Потенцирование ГАМК–ергической ингибиторной синаптической трансмиссии, приводящее к снижению спинальной сегментарной рефлекторной активности, является важным подходом к лечению спастичности. С этой целью, начиная с 1965 г., широко применяются бензодиазепиновые препараты, которые усиливают пре- и постсинаптическое торможение, опосредуемое ГАМК–А рецепторами путем связывания со специфическими местами, входящими в ГАМК–А рецепторный комплекс. При этом получены данные, свидетельствующие о том, что повышенное пресинаптическое торможение в спинном мозге больных со спастичностью уменьшает высвобождение возбуждающих трансмиттеров из первичных афферентных терминалей и тем самым снижает активность рефлекторных реакций [10]. Снижение мышечного тонуса, очевидно, является следствием этого эффекта бензодиазепиновых препаратов. Имеются также данные о повышении бензодиазепинами сродства ГАМК–А рецепторов к ГАМК. Наряду с этим в эксперименте на животных показано, что основным местом действия бензодиазепиновых препаратов может быть ретикулярная формация мозгового ствола, что, по-видимому, лежит в основе их седативного эффекта. В настоящее время в клинической практике используются следующие бензодиазепиновые препараты: диазепам, антиспастическое действие которого является наиболее изученным, клоназепам, клоразепат, кетазолам и тетразепам, различающиеся по сродству к ГАМК рецепторам и продолжительности действия [12].

В отличие от бензодиазепиновых препаратов основным местом действия баклофена – агониста ГАМК–В рецепторов, также широко применяемого для лечения спастичности, является спинной мозг [10].

В настоящее время интенсивно изучается роль моноаминергических нейротрансмиттерных систем в патогенезе двигательных нарушений и, в частности, в развитии спастичности. Установлено, что нисходящие норадренергиче-

ские проекции к спинному мозгу начинаются от клеток вентральной норадренергической системы, расположенных в продолговатом мозге и мосту мозга, и главным образом от locus coeruleus, которое входит в состав дорсальной норадренергической системы и считается основным норадренергическим центром мозга [18]. В спинном мозге норадренергические системы идут в составе пирамидного тракта и оканчиваются в сером веществе, включая мотонейроны, по всему длиннику спинного мозга. Показаны диффузный характер облегчающего влияния этих систем на мотонейроны и их участие в различных спинальных как двигательных, так и чувствительных функциях. Норадреналин, высвобождаемый из терминалей супраспинальных норадренергических проекций, активирует адренорецепторы – α1 и α2, которые локализуются на интернейронах, мотонейронах и терминалях афферентных путей от мышц, суставов и кожных покровов, и могут опосредовать как возбуждение (α1–рецепторы), так и торможение (α2–рецепторы) [16].

О роли норадреналина в спинальных рефлекторных механизмах свидетельствуют данные о наиболее благоприятном влиянии на спастичность агониста α2–адренорецепторов тизанидина. Тизанидин – релаксант скелетной мускулатуры центрального действия, который, активируя α2–адренорецепторы, тормозит высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров из афферентных проекций и интернейронов [10]. Посредством этого механизма тизанидин подавляет реактивность спинальных интернейронов, уменьшает полисинаптические спинальные рефлексы и облегчает действие спинального ингибиторного трансмиттера глицина. Наряду с этим тизанидин может уменьшать облегчающее норадренергическое влияние на спинальные мотонейроны, действуя на тормозные α2–аурорецепторы норадренергических нейронов в locus coeruleus или их терминалей в спинном мозге. В большом количестве клинических плацебо–контролируемых исследований показана антиспастическая эффективность тизанидина при рассеянном склерозе, спинальной патологии, а также спастической гемиплегии, развившейся в результате инсульта или черепно–мозговой травмы [12]. При болезненном мышечном спазме препарат назначают по 2 или 4 мг 3 раза/сут. В тяжелых случаях на ночь дополнительно назначают 2 или 4 мг тизанидина.

При спазме скелетных мышц, обусловленном неврологическими заболеваниями, дозу тизанидина следует устанавливать индивидуально. Начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Дозу можно повышать постепенно, на 2–4 мг, с интервалами от 3–4 до 7 дней. Обычно оптимальный терапевтический эффект достигается при суточной дозе от 12 до 24 мг, распределенной на 3 или 4 приема через равные промежутки времени. Не следует превышать дозу 36 мг/сут.

Тизанидин эффективен как при остром болезненном мышечном спазме, так и при хронической спастичности спинального и церебрального генеза. Он снижает сопротивление пассивным движениям, уменьшает спазмы и клонические судороги, а также повышает силу произвольных сокращений скелетных мышц.

При выраженной спастичности, когда обычное пероральное применение антиспастических препаратов не эффективно, показано интратекальное введение баклофена, которое впервые было предложено в 1984 г. R. Penn [14,17].

Важное значение в ингибиторных механизмах в спин-

ном мозге и мозговом стволе имеет также глицин, высвобождаемый глицинергическими интернейронами, действие которого опосредуется пресинаптическими чувствительными к стрихнину рецепторами. Установлено, что приблизительно 25% спинальных пресинаптических терминалей являются глицинергическими. При этом показано, что ингибиторное действие глицина, также как активация ГАМК-А рецепторов, связано с открытием Cl⁻ каналов [5,10]. В настоящее время в спинном мозге идентифицированы два глицинергических пути к мотонейронам – от клеток Реншоу и ингибиторных интернейронов, получающих проекции от мышц-антагонистов. Таким образом, глицин является медиатором возвратного и реципрокного (сегментарного) торможения. Заслуживает внимания также тот факт, что наряду с этим глицин, являясь коагонистом NMDA-рецепторов, может потенцировать действие возбуждающих аминокислот, действуя на нечувствительное к стрихнину «глициновое» место, входящее в состав NMDA-рецепторного комплекса [8]. Имеются данные о пониженном высвобождении глицина при экспериментальной спинальной спастичности и о благоприятном влиянии перорального приема глицина и его предшественника треонина на симптомы спастичности у больных [3,19].

– Менее изучено клиническое действие антиспастического препарата клонидина, который также является агонистом α₂-адренорецепторов и действует на рецепторы, локализованные преимущественно в мозговом стволе и желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга [22,12]. Сообщалось о благоприятном действии клонидина на спастичность в комбинации с баклофеном, а также о возможности его применения в виде кожных аппликаций [24].

С воздействием на катехоламинергические системы, очевидно, следует связывать благоприятное влияние на спастичность фенотиазиновых препаратов, которые являются мощными антагонистами дофаминовых и адренергических рецепторов, а также других α- и β-адреноблокаторов [9,12].

В отличие от перечисленных выше антиспастических средств действие дантролена является периферическим. Он влияет непосредственно на мышечные волокна, нормализуя ионный гомеостаз и активность ионных каналов в скелетных мышцах.

В заключение следует отметить, что несмотря на значительные успехи патофизиологические механизмы спастичности остаются недостаточно выясненными. Не установлена природа и функциональная роль многих супраспинальных и спинальных нейротрансмиттерных систем, контролирующих двигательное поведение, в том числе активность спинальных рефлекторных реакций. Дальнейшее выяснение нейротрансмиттерных механизмов двигательных нарушений как на супраспинальном, так и на спинальном сегментарном уровне имеет важное значение для разработки наиболее эффективных методов патогенетического лечения спастичности, которая вызывает тяжелую инвалидизацию больных.

Литература

1. Завалишин И.А., Бархатова В.П. – Спастичность. Ж. евр. и психиатр., 1997, 3, с.68–72.
2. Завалишин И.А., Бархатова В.П., Шитикова И.Е. – Спастический парез. В кн. "Рассеянный склероз. М.2000, с.436–455.

3. Barbeau A., Roy M., Chouza C. – Pilot study of threonine supplementation in human spasticity. *Can.J.Neurol.Sci.*, 1982, 9(2), p.141–145.
4. Bensimon G. et al. – A controlled trial of Riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *New Engl.J.Med.* 1994, v.330, p.585–591.
5. Bormann J., Hamill O.P., Sakmann B. – Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and gamma-aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurons. *J.Physiol.London*, 1987, v.385, p.243–286.
6. Casale R., Glynn C., Buonocore M. – Reduction of spastic hypertonia in patients with spinal cord injury: a double-blind comparison of intravenous orphenadrine citrate and placebo. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 1995, 76, p.660–665.
7. Chesselet M.a., Delfs J.M. – Basal ganglia and movement disorders. *Trends Neurosci.*, 1996, v.19, p.417–422.
8. Cotman C.W., Iversen L.L. – Excitatory amino acids in the brain – focus on NMDA receptors. *Trends Neurosci.*, 1987, v.10, p.263–265.
9. Davidoff R.A. – Actions of antispastic drugs. In: "Spasticity. The current status of research and treatment." Ed. M.Emre, R.Benecke. USA, 1989, p.115–124.
10. Davidoff R.A. – Spinal neurotransmitters and the mode of action of antispasticity drugs. In: "The origin and treatment of spasticity." Ed. R.Benecke, M.Emre a.R.A.Davidoff, USA, 1990, p.63–91.
11. Glickstein M. – How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance movement? *Trends Neurosci.*, 2000, v.23, p.613–617.
12. Gracies J-M, Elovic E., Mc Guire J., Simpson D. – Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part 2: general and regional treatments. *Muscle a. Nerve*, suppl.6, 1997, p.92–120.
13. Gracies J-M, – Pathophysiology of spastic paresis. Emergence of muscle overactivity. *Muscle a. Nerve*, 2005, p.552–570.
14. Lazorthes Y., Sol J-C, Sallerin B.a., Verdie J-C. – The surgical management of spasticity. *Europ.J.Neurol.*, 2002, 9 (suppl.1), p.35–41.
15. Noth J. – Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J.Neurol.*, 1991, v.238, p.131–139.
16. Oertel W.H. – Distribution of synaptic transmitters in motor centers with reference to spasticity. In: "Spasticity. The current status of research and treatment." Ed. M.Emre a. R.Benecke, USA, 1989, p.27–44.
17. Penn R.D., Kroin J.S. – Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity (Letter), *Lancet*, 1984, 1:1078.
18. Smith B.H., Sweet W.H. – Monoaminergic regulation of central nervous system function. 1. Noradrenergic Systems. *Neurosurgery*, 1978, v.3, p.109–119.
19. Stern P., Bokonjic R. – Glycine therapy in 7 cases of spasticity. *Pharmacology* 1974, v.12, p.117–119.
20. Turski L. et al. – Muscle relaxant action of excitatory amino acid antagonists. *Neurosci.Lett.*, 1985, v.53, p.321–326.
21. Voogd J.a., Glickstein M. – The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci.* 1998, v.21, p.370–375.
22. Whyte J., Robinson K.M. – Pharmacologic management. In: Glenn M., Whyte J. (eds): *The practical management of spasticity in children and adults.* Philadelphia, Lea a. Febiger, 1990.
23. Wichman T., De Long M.R. – Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current opinion in Neurobiol.*, 1996, v.6, p.751–758.
24. Yablons S.A., Sipski M.L. – Effect of transdermal clonidine on spinal spasticity: a case series. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.*, 1993, v.72, p.154–157.
25. Glutamate or aspartate as a possible neurotransmitter of the cerebral cortico-fugal fibers in the monkey. *Neurology*, 1983, v.33, p.1513–1516.