

Особенности комплексной реабилитации пациентов после перенесенного мозгового инсульта на фоне курсов ботулинотерапии.

А.В. Мещерякова, А.В. Дворниченко, Е.Б. Пилипенко, А.С. Халилова

Features of comprehensive rehabilitation of patients after a brain stroke against the background of botulinotherapy courses.

A.V. Mesheryakova, A.V. Dvornichenko, E.B. Pilipenko, Khalilova A.S.-A.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: ботулинотерапия, мышечная спастичность, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, шкала Эшворта, шкала Тардье, ботулинический токсин, реабилитация

Резюме

Особенности комплексной реабилитации пациентов после перенесенного мозгового инсульта на фоне курсов ботулинотерапии

А.В. Мещерякова, А.В. Дворниченко, Е.Б. Пилипенко, А.С. Халилова

В связи с неуклонным ростом числа пациентов, перенесших церебральный инсульт, вопрос терапии и реабилитации данной патологии является одной из самых важных медико-социальных проблем, как в нашей стране, так и во всем мире. Следует отметить, что заболеваемость инсультом в России составляет около трёх случаев на 1 тысячу населения в год, а смертность в остром периоде достигает 35%. При этом ежегодно в мире регистрируется около 15 млн. пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, из которых 6 млн. умирают. Как известно, среди клинических проявлений церебрального инсульта, приводящим к инвалидизации пациентов, выделяют стойкий неврологический дефицит, одним из симптомов которого является наличие центрального пареза и повышение мышечного тонуса. Исходя из вышеизложенного, снижение спастичности является актуальным в лечении и реабилитации данной категории пациентов. Следует отметить, что одним из эффективных методов снижения повышенного мышечного тонуса является ботулинотерапия, которая в течение последних лет начала успешно применяться в Республике Крым. Цель нашего исследования состояла в том, чтобы изучить клиническую эффективность и безопасность применения ботулинотерапии в лечении спастичности у пациентов в восстановительном периоде инсульта головного мозга.

Мещерякова Алёна Викторовна – к.м.н, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии первого медицинского факультета Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: email: Mesheryakova_A_V@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Дворниченко Анна Владимировна – главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Крым, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: andvornich@mail.ru

Пилипенко Екатерина Борисовна – ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии первого медицинского факультета Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Халилова Арзы Сейт-Абляевна – ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра Нервных болезней и нейрохирургии первого Медицинского факультета. Контактная информация: arzy.khalilova.2000@mail.ru.

Ключевые слова: Ботулинотерапия, мышечная спастичность, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, шкала Эшворта, шкала Тардье, ботулинический токсин, реабилитация.

Abstract

Features of comprehensive rehabilitation of patients after a brain stroke against the background of botulinotherapy courses.

A.V. Mesheryakova, A.V. Dvornichenko, E.B. Pilipenko, A.S. Khalilova-A.

Due to the steady increase in the number of patients suffering from cerebral stroke, the issue of therapy and rehabilitation of this pathology is one of the most important medical and social problems both in our country and around the world. It should be noted that the incidence of stroke in Russia is about three cases per 1,000 population per year, and mortality in the acute period reaches 35%. At the same time, about 15 million patients with acute cerebral circulation are registered annually in the world, of which 6 million die. As is known, among the clinical manifestations of cerebral stroke leading to disabled patients, a persistent neurological deficit is distinguished, one of the symptoms of which is the presence of central paresis and an increase in muscle tone. Based on the above, the reduction of spasticity is relevant in the treatment and rehabilitation of this category of patients. It should be noted that one of the effective methods of reducing increased muscle tone is botulinotherapy, which has been successfully used in the Republic of Crimea in recent years. The aim of our study was to examine the clinical efficacy and safety of botulinotherapy in the treatment of spasticity in patients during the recovery period of cerebral stroke.

Key words: Botulinotherapy, muscular spasticity, hemorrhagic stroke, ischemic stroke, Ashworth scale, Tardier scale, botulinum toxin, rehabilitation.

Введение

На сегодняшний день по данным экспертного мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт находится на втором месте среди причин смертности в мире, после инфаркта миокарда. По оценкам Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в особом уходе, 20% не могут независимо передвигаться и только 8% могут вернуться к прежней полноценной жизни. Постинсультная инвалидизация в России по-прежнему занимает первое место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения [1, 2, 3].

Следует отметить, что для пациентов, перенесших инсульт, наиболее характерным является наличие стойкого неврологического дефицита, который может проявляться функциональными моторными нарушениями (парезы, нарушение статики и походки) сопровождающиеся изменением мышечного тонуса (спастичностью), когнитивными и афатическими дисфункциями. Кроме того, в клинической картине возможны болевые феномены, различные формы депрессии, атаксии и другие симптомы, которые, безусловно, снижают реабилитационный потенциал и качество жизни пациента [4, 5]. Так, например, в России каждый год [6] регистрируется около 450 тыс. инсультов, при этом примерно у 30% больных сохраняются центральные парезы с формированием повышенного мышечного тонуса. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности в мире наблюдается более чем у 12 млн. больных [6, 7]. Важно отметить, что признаки постинсультной спастичности выявляются в среднем у 27% пациентов в раннем периоде, у 23% па-

циентов в первые 3 месяца после инсульта, и у 30% пациентов через 6 и более месяцев [8, 9]. Одним из критериев определения тяжести двигательных нарушений является степень выраженности спастичности на фоне центральных парезов. В связи с выше изложенным, в контексте современного междисциплинарного подхода к ведению данных пациентов в мировом сообществе широко обсуждается возможность снижения мышечного тонуса конечностей в рамках ранней реабилитации больных, перенесших церебральную патологию.

Следует отметить, что спастичность — это двигательное нарушение, являющееся одним из компонентов синдрома верхнего мотонейрона, клинически проявляющееся как повышенное сопротивление мышцы в ответ на ее быстрое растяжение при исследовании пассивных движений в конечности. Результаты наблюдений доказывают тот факт, что степень выраженности спастичности взаимосвязана с локализацией и объёмом очага поражения, длительностью заболевания, ведущей этиопатогенетической причиной, наличием коморбидной патологии [10].

Как известно, при продолжительности постинсультного пареза в течение нескольких месяцев вероятно развитие структурных модификаций в спинном мозге — укорочения дендритов α -мотонейронов, коллатерального ветвления афферентных волокон, что способствует дальнейшему усугублению спастичности. При отсутствии лечения формируются вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах (фиброз, атрофии, контрактуры, пролежни, деформации), развиваются различные болевые феномены и, как следствие, происходит утрата функции конечности [11, 12].

Мышечная спастичность, являясь мультифакториальной проблемой, требует комплексного и этапного лечения. Задачами нейрореабилитации при данной патологии выступают улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных мышечных спазмов, облегчение ухода за пациентом, устранение косметического несовершенства.

При лечении повышенного мышечного тонуса применяются консервативные и оперативные методы. Так, к медикаментозным методам терапии можно отнести использование центральных и периферических миорелаксантов и, в том числе, применение ботулотоксина типа А, в сочетании с различными методами ЛФК и физиотерапии, массажа, методик с применением биологической обратной связи. Таким образом, комплексная терапия направлена на естественные процессы реабилитации и наиболее результативна, если реабилитация начата в раннюю фазу формирования спастичности [13, 14]. При отсутствии эффективности от консервативного лечения показано использование нейрохирургических методов лечения и химическая денервация.

На сегодняшний день ботулинотерапия включена в европейские клинические рекомендации лечения постинсультной спастичности верхних и нижних конечностей, имеет большую доказательную базу и входит в отечественные стандарты реабилитации. Ботулотоксин типа А имеет ряд преимуществ. Во-первых, он хорошо переносится, и очень редко его введение имеет общее влияние на организм или дает осложнения. Во-вторых, врач имеет возможность выбора мышц и дозы препарата, учитывая патологический паттерн и поставленную цель. Этот метод лечения имеет и недостатки, ограничивающие его применение. К ним относятся краткосрочность эффекта (2-4 месяца) и необходимость повторных введений ботулотоксина, развитие привыкания к препарату с необходимостью увеличения дозировки, болезненность при введении и сравнительно высокая цена. Однако, показано, что у пациентов после комплексной реабилитации с применением ботулотоксина снижаются спастичность парализованной конечности, выраженность болевого синдрома, увеличивается скорость ходьбы, уменьшается эквиноварусная деформация стопы [15, 16].

Механизм действия ботулотоксина при внутримышечном введении заключается в блокировании нервно-мышечной передачи, за счёт подавления высвобождения ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, нарушая, таким образом, периферическую холинергическую передачу в нервно-мышечном синапсе. Токсин обладает антагонистическим действием по отношению к процессам, приводящим к высвобождению нейромедиатора, триггером которых является ион кальция. Выделение трофических факторов в пресинаптическом окончании при этом не нарушается, и не возникает атрофия мышцы даже после повторных

инъекций препарата. При использовании ботулотоксина в случаях с умеренной спастичностью отмечается снижение мышечного тонуса и увеличение объема движений в паретичной конечности [17, 18]. Проведенные исследования показали, что ботулотоксин типа А также блокирует высвобождение нейромедиаторов, таких, как глутамат и субстанция Р, что объясняет анальгетический эффект препарата, который нередко развивается раньше, чем миорелаксирующий. В настоящее время установлено, что действие ботулотоксина не ограничивается локальной миорелаксацией. Ботулинический токсин оказывает воздействие на терминалы чувствительных волокон различных модальностей, способствуя уменьшению афферентного потока к спинному мозгу, что приводит к снижению возбудимости спинальных интернейронов. Ботулотоксин не оказывает прямого нейрхимического воздействия на структуры ЦНС, т. к. не проникает через гематоэнцефалический барьер. Восстановление передачи нервно-мышечного импульса происходит по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой. Данный процесс в среднем занимает 6-8 недель, что говорит о необходимости периодического повторного введения ботулинического токсина типа А через 2-6 месяцев, в зависимости от выраженности спастических явлений [19, 20].

Использование препаратов ботулинического токсина оправданно в ситуациях, когда мышечный спазм носит преимущественно локальный характер. Длительность эффекта определяется дозой введенного препарата, размером мышцы, активностью мышцы и одновременным проведением физиотерапевтических процедур. Эффект от введения препарата сохраняется в течение нескольких месяцев, после чего обычно необходимы последующие инъекции. Однако у части больных вследствие образования антител к ботулотоксину и блокирования его действия повторное введение препарата оказывается менее эффективными.

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности препарата ботулинического токсина типа А гемагглютинин комплекс 500 ЕД в лечении спастичности у пациентов в восстановительном периоде церебрального инсульта, в рамках комплексной медицинской реабилитации.

Материал и методы исследования

С соблюдением биоэтических норм, в исследование было включено 45 пациентов с постинсультной спастичностью, из которых мужчин было 30 (67%), женщин — 15 (33%). Средний возраст больных составлял $53,8 \pm 0,47$ лет. Пациенты получали инъекции препарата ботулинического токсина типа А гемагглютинин комплекс в индивидуальной дозировке (от 1000 до 1500 ЕД), распределенной между мышцами, задействованными в инъекционной сес-

сии, с учетом схемы дозировки препарата. Для оценки исходных клинических данных были применены объективные шкалы, позволяющие количественно оценить степень нарушений функций у пациентов со спастичностью: модифицированная шкала оценки спастичности Эшворта (MAS) и шкала Тардье, рассчитанная на каждую группу мышц и включающая оценку угла и скорости движения, что помогает дифференцировать собственно спастичность от изменений в мягких тканях. Переносимость препарата оценивали на основании субъективных ощущений пациентов.

Наблюдение включало 1 курс восстановительной реабилитации в условиях реабилитационного стационара. При первом визите проводился сбор анамнеза, осмотр, регистрировались исходные клинические данные согласно шкалам Эшворта и Тардье. На основе анатомических ориентиров и пальпации выбирались целевые мышцы и под контролем ультразвукового исследования проводилась инъекция ботулинического токсина серотипа А гемагглютинин комплекс (БТА), после чего подбирались реабилитационные технологии. Выбор мышц-мишеней для инъекции БТА в верхние и нижние конечности основывался на индивидуальной оценке степени дефицита моторных функций и паттернов спастичности. Оценка достигнутых результатов проводилась на 14-й день после инъекции и реабилитационного лечения с помощью шкал Эшворта и Тардье. Длительность стационарной реабилитации в реабилитационном центре составляла 18-25 дней в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита. Также в условиях стационара пациенты занимались дополнительной самореабилитацией по предложенным индивидуальным схемам.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол пациента, после чего все количественные клинические данные были преобразованы в электронные таблицы в формате Excel 7,0 и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием программы Statistica 8,0. Проверив полученные данные на характер распределения (критерии Колмогорова-Смирнова и Лиллефорс), для анализа использовали непараметрические методы статистики (Me [p25; p75]). Сравнительный анализ результатов осуществлялся с использованием критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили по Спирмену (r , $p \leq 0,05$). Исследование было проведено на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Результаты и их обсуждение

Нами были проанализированы результаты клинико-неврологического обследования 45 пациентов, из которых 18 (40%) находились в восстановительном периоде ишемического мозгового инсуль-

та и 27 (60%) — после геморрагического инсульта. Установлено, что 80% женщин страдали геморрагическим инсультом, а 20% — ишемическим. Было обнаружено, что у всех пациентов сопутствующим заболеванием являлась артериальная гипертензия. Кроме того, у 47% был выявлен церебральный атеросклероз, у 13% — атеросклероз коронарных артерий и ИБС, а также у 20% — симптоматическая эпилепсия. У всех обследованных пациентов были верифицированы двигательные нарушения в виде спастического левостороннего (у 67% пациентов) или правостороннего (у 33% пациентов) гемипареза. У 21 больного (47%) был выраженный спастический парез (4 балла по шкале Ashworth), у 21 (47%) — умеренно выраженный (3 балла по шкале Ashworth) и у 3 больных (6%) — легкий (2 балла по шкале Ashworth). Наиболее частый патологический паттерн при спастичности ноги — эквиноварусная деформация стопы был обнаружен у 13% пациентов.

Для оценки спастичности, как было указано выше, мы использовали шкалу Эшворта, которая является признанным инструментом для регистрации и контроля клинической динамики спастичности во время лечения. В таблице 1 представлена динамика результатов тестирования больных по шкале Эшворта до инъекции ботулотоксина и после 14 дней реабилитации (табл. 1).

На 14-й день после инъекции и реабилитационного лечения состояние двигательной системы всех исследуемых пациентов существенно улучшилось. Медиана спастичности по шкале Эшворта до лечения составляла 3 [3; 4] балла. Через 2 недели исследования показатель по шкале Эшворта снизился на целый уровень и составил 2 [1; 2] балла.

Оценка функциональной активности по шкале Тардье проводилась по второму варианту применения MTS, то есть с учетом угла остановки движения. Основной расчетной величиной при таком способе исследования является угол спастичности (X_s):

$X_s = XV_1 - XV_3$, где XV_1 — угол диапазона пассивного движения конечности на медленной скорости (angle arrest), а XV_3 — угол остановки движения конечности на высокой скорости (angle catch). Регистрация этих трех параметров и их изменения позволят в достаточной мере оценить эффективность ботулинотерапии и реабилитационную динамику.

В таблице 1 представлена динамика изменения угла спастичности у больных по шкале Тардье до инъекции ботулотоксина и на 14-й день реабилитационного лечения (табл. 1).

Соответственно, было обнаружено, что спустя 14 дней после применения ботулинического токсина угол спастичности был снижен на 22,3 градуса, что говорит об улучшении двигательной активности постинсультных больных.

Следует отметить, что по субъективным данным пациентов при ботулинотерапии наблюдалось уменьшение болевого синдрома. Кроме того, не было отмечено каких-либо жалоб, побочных реак-

Табл. 1.

Динамика результатов по шкалам Эшворта и Тардье у больных до и после инъекции препарата ботулинического токсина серотипа А (в баллах, n=45)

Показатель	До лечения (n=45)	На 14-й день после инъекции (n=45)
Баллы по шкале Эшворта	3 [3; 4]	2 [1; 2]
Угол спастичности	35 [30; 50]	15 [10; 20]

Примечание: достоверность различий $p \leq 0,05$

Табл. 2

Коэффициенты корреляции показателей спастичности по шкалам Эшворта и Тардье с возрастом пациентов и периодом времени, прошедшим после инсульта у пациентов со спастическим гемипарезом (n=45)

Показатели	Угол спастичности после инъекции ботулотоксина	Период времени, прошедший после инсульта	Возраст пациентов
Баллы по шкале Эшворта после инъекции ботулотоксина	$r_1=0,57$ $p_1 \leq 0,05$	$r_2=-0,38$ $p_2 \leq 0,05$	$r_3=-0,52$ $p_3 \leq 0,05$
Угол спастичности после инъекции ботулотоксина		$r_4=-0,15$ $p_4 \leq 0,05$	$r_5=-0,32$ $p_5 \leq 0,05$

ций и осложнений, связанных с проводимой ботулинотерапией.

Как показали результаты исследования, включение препарата ботулинического токсина серотипа А в комплекс реабилитационных мероприятий у больных со спастическим гемипарезом вследствие ишемического или геморрагического мозгового инсульта способствовало улучшению двигательных функций. Полученные нами данные о клинической эффективности препарата ботулотоксина в лечении спастичности совпадают с мнением и результатами исследований других ученых и специалистов, занимающихся изучением данной проблемы [6, 12, 19]. Также было обнаружено, что в ходе реабилитации статичность стала менее выражена у пациентов с правосторонним гемипарезом, что, на наш взгляд, подтверждает наличие взаимосвязи выраженности спастичности с локализацией очага инсульта. Соответственно, применение данного препарата снижает степень спастичности верхних и нижних конечностей, улучшает повседневную активность больных, облегчает их уход за собой при отсутствии нежелательных явлений в ходе ботулинотерапии.

Для достижения цели исследования нами был выполнен корреляционный анализ показателей спастичности по шкалам Эшворта и Тардье с возрастом и полом пациентов, видом инсульта и периодом времени, прошедшим после инсульта (табл. 2).

С помощью корреляционного анализа нами была установлена слабая, но достоверная взаимосвязь между показателем снижением спастичности по шкале Эшворта и изменением угла спастичности по шкале Тардье после проведения инъекции ботулотоксина, а также обратные взаимосвязи показателей снижения спастичности с возрастом и периодом времени, прошедшим после инсульта. Связь показателей спастичности с видом инсульта и полом не являлась достоверной.

Выводы

Применение ботулинического токсина серотипа А геагглютинин комплекс эффективно в качестве начальной терапии у больных со спастическим гемипарезом и способствует восстановлению функции конечности при использовании в комплексе с ЛФК и физиотерапией. Эффективность препарата выражалась в снижении тонуса мышц сгибателей руки и разгибателей ноги, что способствует улучшению опорной функции стопы и походки, а соответственно, и повышению качества жизни пациентов. В то же время, следует отметить, что при лечении постинсультной спастичности невозможно достичь стойкого результата одной процедурой, успех реабилитации заключается в комплексных систематических этапных мероприятиях, которые обязательно должны продолжаться на фоне других реабилитационных методик.

Литература

1. Пирадов М. А., Максимова М. Ю., Танашия М. М. Инсульт: пошаговая инструкция. – 2019.
2. Мачинский П. А. и др. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсульта в России // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – №. 3 (51).
3. Елифанов В.А., Елифанов А.В. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М., 2013
4. Brainin M. Poststroke Spasticity: Treating to the disability. *Neurology* 2013; 80(3):1-4.
5. Шихкеримов Р. К. Современные технологии лечения постинсультной спастичности // Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение. – 2017. – С. 735-761.
6. Хатькова С. Е. Лечение спастичности после инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – №. 3.
7. Хатькова С. Е. и др. Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7. – №. 3.
8. Wissel J., Manack A., Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity // *Neurology*. – 2013. – Т. 80. – №. 3 Supplement 2. – С. S13-S19
9. Urban P.P., Wolf T., Uebele M. Occurrence and cervical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010;41: 2016-20.
10. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н. К вопросу об эффективности пре-

- парата Мускамед у пациентов с постинсультной спастичностью // *Международный неврологический журнал*. — 2017. — №. 1 (87).
11. Хрипун А. В. и др. Ботулинотерапия постинсультной спастичности: место в концепции успешной реабилитации // *Медицинский вестник Юга России*. — 2016. — №. 2.
12. Крылова А. В., Хасанова Д. Р. Реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности в ранний восстановительный период // *Медицинский совет*. — 2017. — №. 17.
13. Demetrios M., Khan F., Turner-Stokes L., Brand C., Mc-Sweeney S. *Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity* // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013 Jun
14. Костенко Е. В. и др. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью руки в амбулаторно-поликлинических условиях // *Нервные болезни*. — 2013. — №. 3.
15. Крылова А. В., Хасанова Д. Р. Применение ботулинотерапии при постинсультной спастичности нижней конечности (клинические наблюдения) // *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — №. 3.
16. Ключкова О. А. и др. Концепция «ключевых мышц» и раннее начало ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — №. 1.
17. Cardoso E., Pedreira G., Prazeres A et al. *Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke?* *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2007, 65(3-A): 592-595.
18. Коваленко А. П. Ботулинотерапия в лечении спастичности нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Клинический случай // *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — №. 3.
19. Парфенов В. А. Применение ботулинотоксина при постинсультной спастичности // *Клин. геронтология*. — 2001. — Т. 7. — С. 3-4.
20. Bakheit A. M., Fedorova N. V., Skoromets A. A. *The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles.* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 75. — P. 1558-1561.