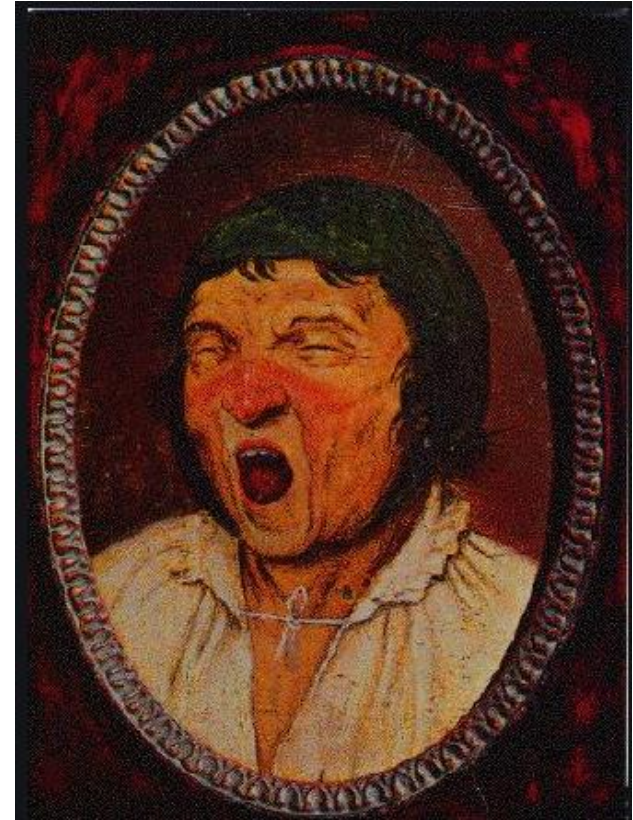


Ботулинотерапия в лечении фокальных дистоний



Визило Татьяна Леонидовна
доктор медицинских наук, профессор
Кемеровский Государственный Медицинский Университет

Дистония – неврологический синдром, характеризующийся продолжительными мышечными сокращениями, приводящими к повторяющимся деформирующим движениям и патологическим позам в вовлеченных областях тела

Albanese A et al., 2013

2-3 место среди всех двигательных расстройств

Распространенность дистоний

генерализованных: 3-11 случаев на 100 000 населения

фокальных: 30–60 случаев на 100 000 населения

Дистония может вовлекать любую часть тела: руки, ноги, туловище, шею, голову или лицо

Движения при дистонии одностипны и имеют вращательный характер, могут проявляться в виде тремора

Медицинский исследовательский фонд по изучению дистонии (Dystonia Medical Research Foundation)

Объединение по изучению дистонии (Dystonia Coalition)

Европейская организация по сотрудничеству в области научных исследований дистонии и разработки технологий (European Dystonia Cooperation in Science and Technology)

Классификация дистонии (2013 г)

I. Клинические характеристики

Клинические особенности дистонии

Возраст на момент начала заболевания

- Ранний детский (от рождения до 2 лет)
- Детский (от 3 до 12 лет)
- Подростковый (от 13 до 20 лет)
- Молодой взрослый (от 21 до 40 лет)
- Взрослый (старше 40 лет)

Распределение пораженных областей тела

- Фокальное
- Сегментарное
- Мультифокальное
- Генерализованное (с вовлечением ног/без вовлечения ног)
- Гемидистония

Временная структура

- Течение заболевания:
 - стабильное;
 - прогрессирующее
- Постоянство:
 - персистирующая;
 - действие специфичная;
 - с суточными колебаниями;
 - пароксизмальная

Сопутствующие особенности

Изолированная дистония или в комбинации с другими двигательными расстройствами

- Изолированная
- Комбинированная

Наличие других неврологических или системных проявлений

- Перечень сопутствующих неврологических проявлений

II. Этиология

Нарушения нервной системы

- Признаки дегенеративных нарушений
- Признаки структурных (обычно статических) нарушений
- Отсутствие признаков дегенерации или структурных нарушений

Врожденная или приобретенная

- Врожденная:
 - аутосомно-доминантная;
 - аутосомно-рецессивная;
 - X-сцепленная рецессивная;
 - митохондриальная
- Приобретенная:
 - перинатальная травма головного мозга;
 - инфекции;
 - лекарственное воздействие;
 - токсическое воздействие;
 - сосудистые нарушения;
 - неопластические нарушения;
 - травма головного мозга;
 - психогенные нарушения
- Идиопатическая:
 - спорадическая форма;
 - семейная форма

Формы дистонии (в зависимости от локализации) :

- **Фокальная**

Вовлечена одна область тела (блефароспазм, оромандибулярная дистония, цервикальная дистония, ларингеальная дистония и писчий спазм)

- **Сегментарная**

Поражены две и более смежные области тела (краниальная дистония, бибрахимальная дистония)

- **Мультифокальная**

Поражены две и более несмежные области тела (дистония верхней и нижней конечностей, краниальная и нижней конечности)

- **Генерализованная**

Вовлечено туловище и как минимум две другие области. Генерализованная форма с вовлечением ног рассматривается отдельно от форм дистонии, при которых ноги не вовлекаются

- **Гемидистония**

Затронута несколько областей тела с одной стороны. Обычно вторична по отношению к контралатеральному повреждению головного мозга

Типы течения дистонии

- **Персистирующая:** проявления дистонии стабильны в течение всего дня
- **Действиеспецифичная:** дистония проявляется только при выполнении определенных действий или задач
- **С суточными колебаниями:** проявления дистонии имеют заметные суточные колебания с точки зрения условий возникновения, тяжести и феноменологии
- **Пароксизмальная:** внезапные самостоятельно разрешающиеся эпизоды дистонии, обычно индуцируемые

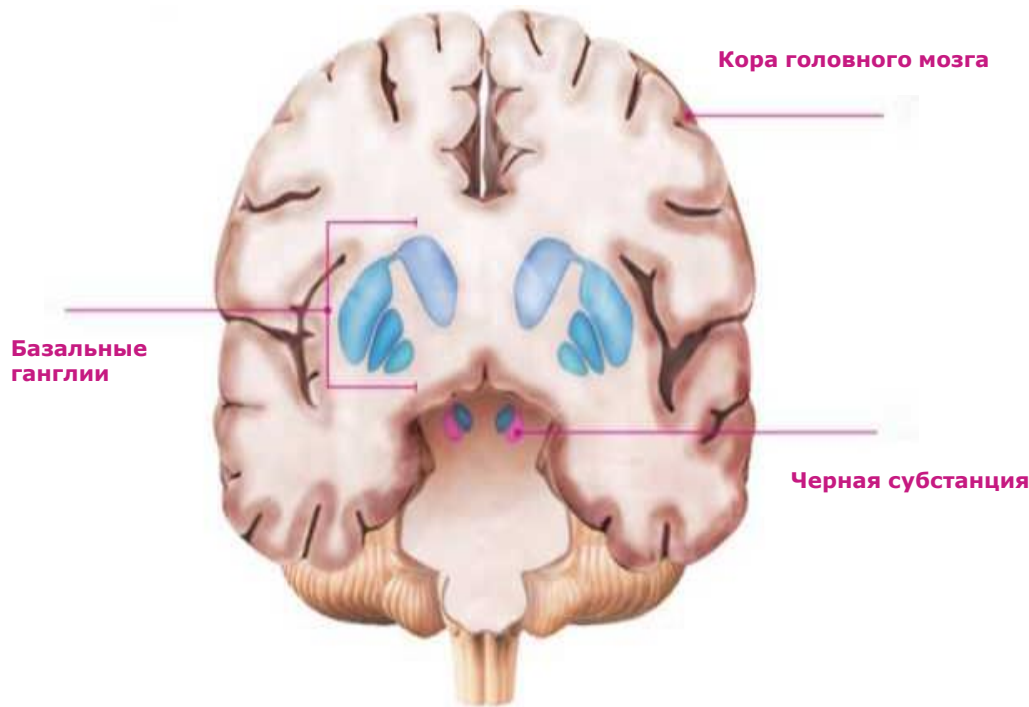
Диагностика дистонии

Дистония – клинический диагноз (уровень достоверности доказательств А, уровень убедительности рекомендаций I)

- **Особая неестественная (дистоническая) поза (с тремором или без него)**
- **Специфичные признаки:** избыточные и зеркальные движения, корригирующие жесты, усиление проявлений при физической и эмоциональной нагрузке
- Зависимость выраженности дистонии **от положения тела и произвольных движений в пораженной части тела**
- **Немоторные симптомы дистонии** (боль, депрессия, тревожность, социальные фобии)
- **Генетическое тестирование** при подозрении на наследственный генез
- **Нейровизуализация** при подозрении на вторичный генез
- **Диагностический тест с L-DOPA** при подозрении на дофа-зависимые формы дистонии

Проявления	Описание
Дистонический тремор	Спонтанные пульсационные, ритмичные, но часто непостоянные шаблонные движения, возникающие при сокращении затронутых дистонией мышц, часто усиливающиеся при попытке поддержания исходного (нормального) положения. Дистонический тремор может не купироваться, даже если позволить без сопротивления развиваться патологическому дистоническому положению (“нулевая точка”). Иногда дистонический тремор довольно трудно отличить от эссенциального тремора
Избыточное движение	Чрезмерная двигательная активация, часто наблюдаемая при дистонии, представляет собой произвольные мышечные сокращения, которые сопровождают основные дистонические движения, но анатомически отличаются от них. Они обычно возникают на пике дистонических движений
Зеркальные движения	Зеркальная дистония представляет собой специфические положения или движения, которые являются аналогичными или схожими по характеру с дистоническими и возникают обычно на пораженной стороне при выполнении движений или действий с контралатеральной стороны
Корригирующие жесты (сенсорные действия или антагонистические движения)	Произвольные действия, которые позволяют особым образом устранить возникновение патологического положения или корригировать дистонические движения. Обычно это простые движения или прикосновения в области тела, затронутой дистонией, но при этом не служащие интенсивным противодействием проявлениям дистонии

Общая концепция неврологических нарушений при дистонии



- **Базальные ганглии координируют:**
 - **интенсивность движений**
 - **баланс мышц-агонистов и мышц-антагонистов**

Первоначально дистония считалась преимущественно дисфункцией базальных ганглиев

В настоящее время преобладает гипотеза о вовлечении всего головного мозга

Дистония характеризуется выраженными изменениями нейронных сетей на уровне нейромедиаторов

Цервикальная дистония

- Боли в шейной, затылочной и плечевой области -75%
- Подострое или постепенное начало в течение нескольких недель или месяцев
- Корректирующие жесты : прикосание к подбородку и другим частям лица
- Усиление при вертикализации, психоэмоциональном напряжении и переутомлении
- Феномен суточных флуктуаций: облегчение симптомов после сна
- Алкоголь – кратковременное улучшение
- Прогрессия -2-5 лет, затем – плато
- Часто сопровождается депрессией и социальными фобиями
- Спонтанные ремиссии в среднем на 6 месяцев -20% пациентов
- У трети больных вовлечение других частей тела (45% -с писчим спазмом, 35% - блефароспазмом)



Сенсорный трюк (жест-антагонист, корригирующий жест)

- Сенсорный триггер, противодействующий непроизвольному движению
- Часто это легкое прикосновение к лицу
- В некоторых случаях одна мысль о таком жесте вызывает компенсаторную реакцию (мысленный трюк)
- Другие примеры: разговор, пение, ходьба спиной вперед (моторный трюк)



Пациент со спастической кривошеей

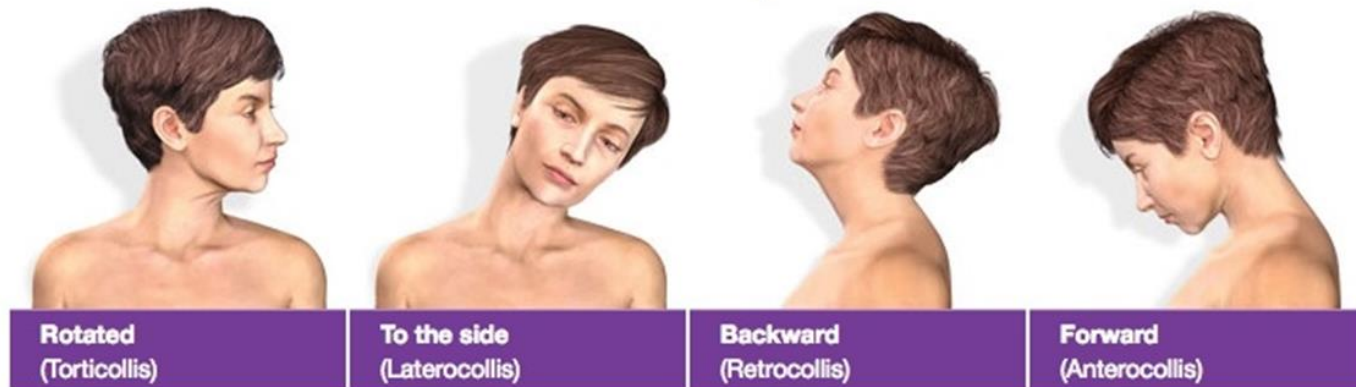


Пациент со спастической кривошеей,
использующий «трюк»

Цервикальная дистония

- Клиническая картина:
- Патологические непроизвольные движения головы или непроизвольная фиксация головы в различных положениях
- Может сопровождаться дистоническим тремором головы
- Боли в области головы, затылка и плеча
- Гипертрофия пораженной мускулатуры

Cervical Dystonia



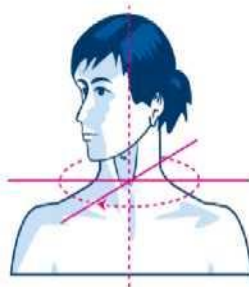
Типы цервикальной дистонии

(Классификация Г.Райхеля)

Шея



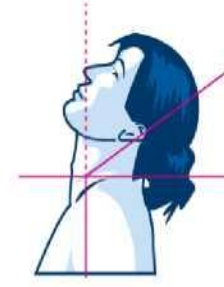
Латероколлис



Тортиколлис

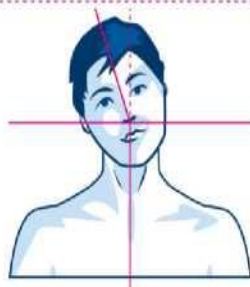


Антероколлис

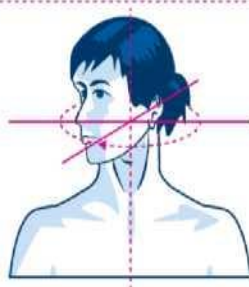


Ретроколлис

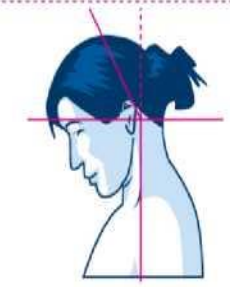
Голова



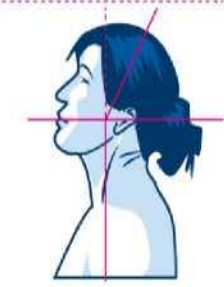
Латерокапут



Тортикапут

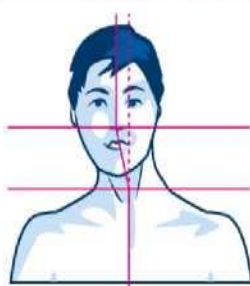


Антерокапут

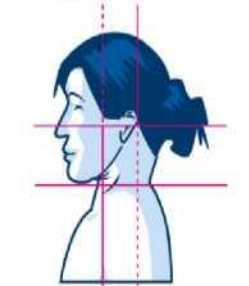


Ретрокапут

Боковое смещение («шифт»)



латеральное смещение



сакитальное смещение
(назад)

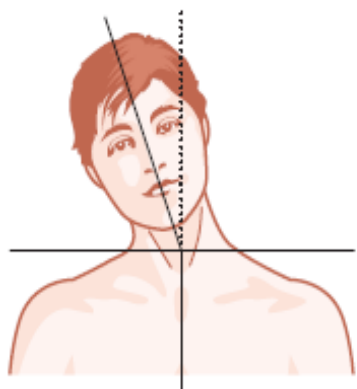


сакитальное смещение
(вперед)

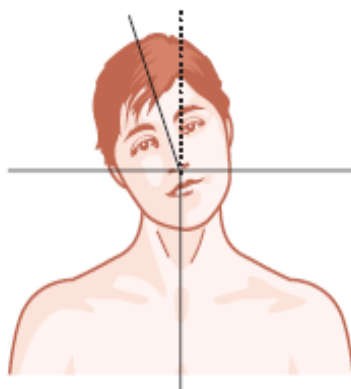
Collum (лат.) = шея
Caput (лат.) = голова

Tortus (лат.) = поворот
Latus (лат.) = бок, сторона

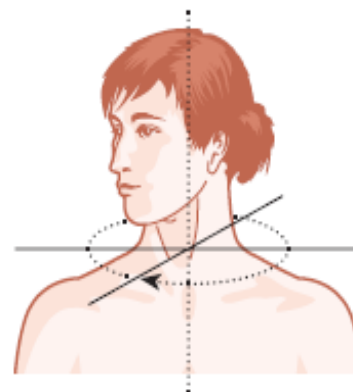
Типы цервикальной дистонии (частые формы)



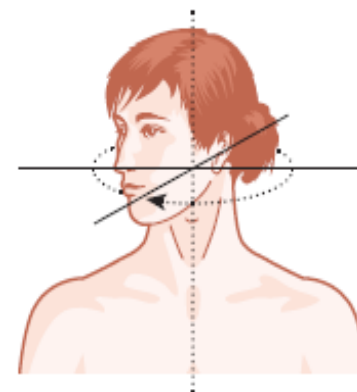
Латероколлис



Латерокапут



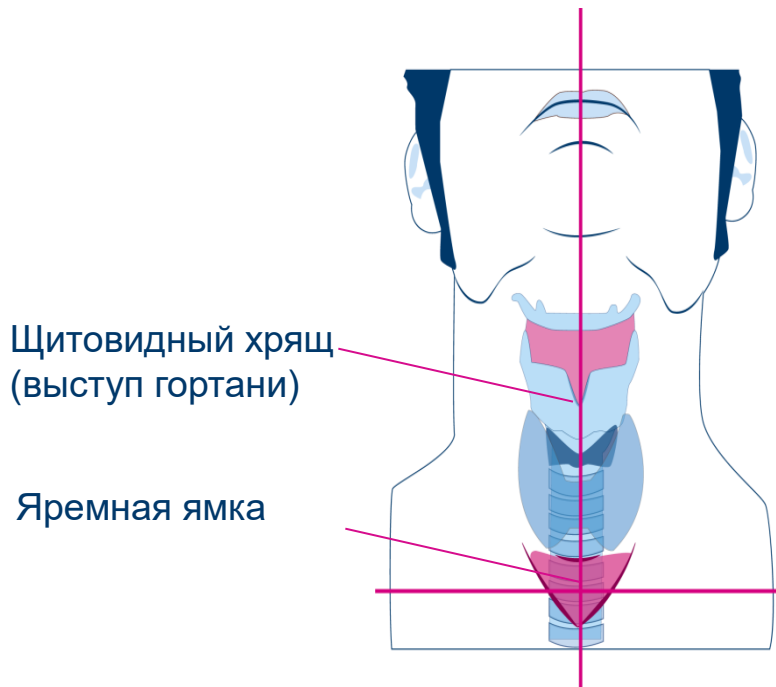
Тортиколлис



Тортикапут

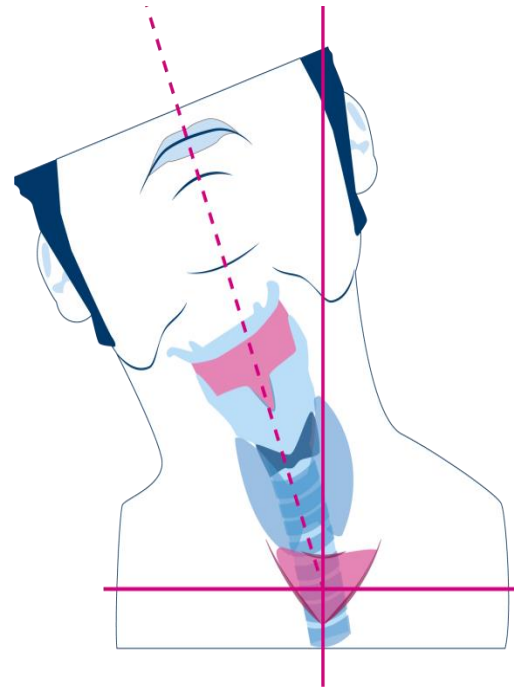
Анатомические ориентиры (положение головы и шеи)

Нормальное
положение
головы



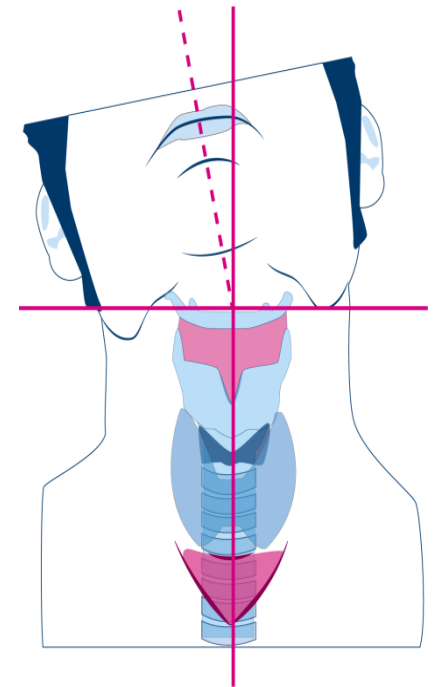
Боковое смещение —
анатомические ориентиры и
центр лица находятся на
одной линии

Смещение шеи



Боковое смещение —
анатомические ориентиры
не находятся на одной линии
с центром лица

Смещение головы



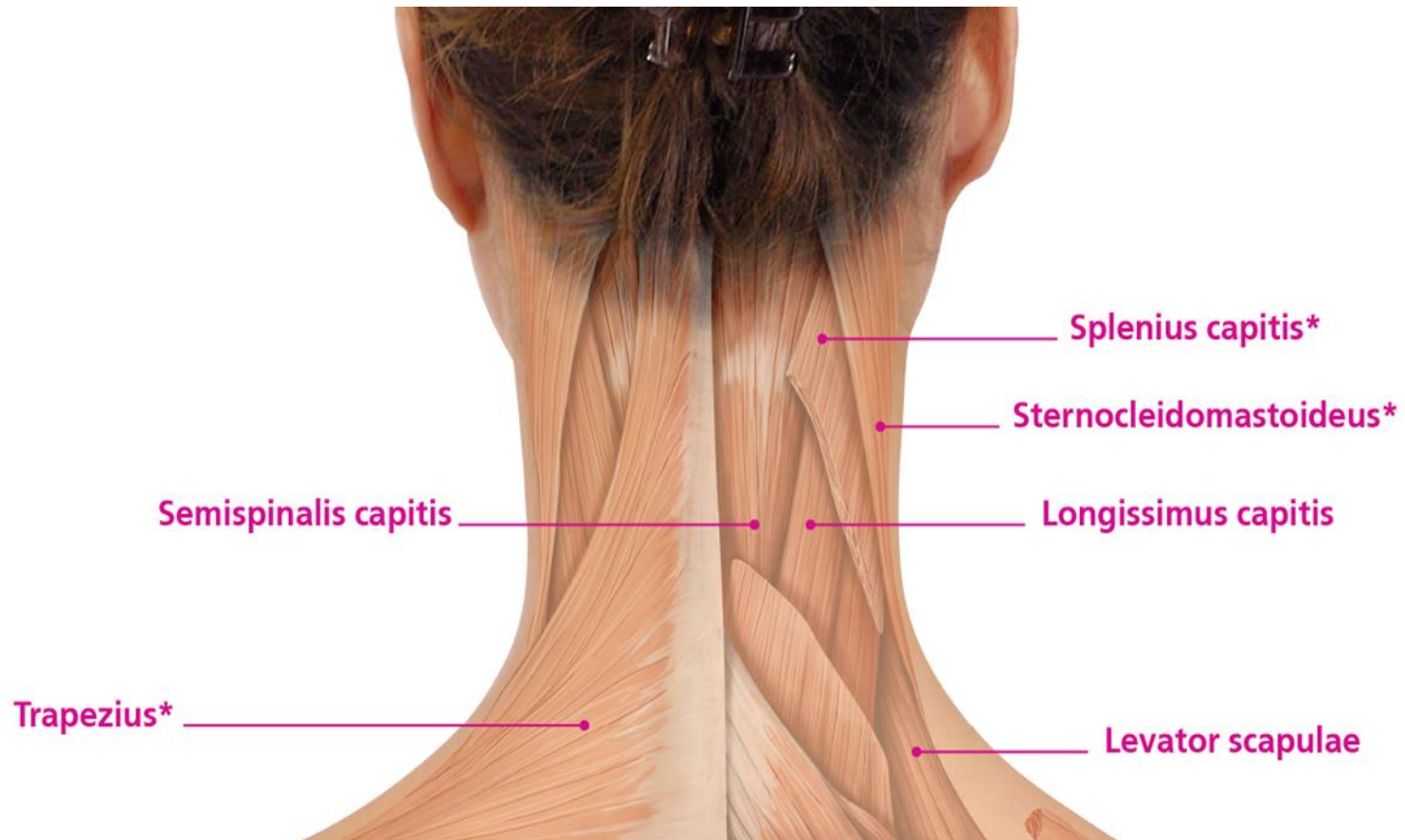
Шкала оценки ЦД (TWSTRS)

- TWSTRS — Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (Рейтинговая шкала спастической кривошеи Западного Торонто)
- Состоит из:
 - Шкалы тяжести (оценивает максимальную амплитуду смещения)
 - Шкалы инвалидизации (ограничение в повседневной жизни)
 - Шкалы боли

Тяжесть кривошеи	Нетрудоспособность	Боль	Общая оценка
А: максимальная амплитуда произвольного движения В: весовой фактор длительности произвольного движения (x 2) С: влияние сенсорных трюков D: подъем плеча Е: объем движений F: время удержания головы в нормальном положении	А: работа В: повседневная деятельность С: управление автотранспортом D: чтение Е: просмотр телепередач F: деятельность вне дома	А: степень тяжести В: длительность С: нетрудоспособность	сумма оценок по подшкалам
Подытог: из 35 баллов	Подытог: из 30 баллов	Подытог: из 20 баллов	Общая оценка: из 85 баллов

Чем выше оценки, тем больше тяжесть заболевания!

Мышцы, вовлеченные в ЦД

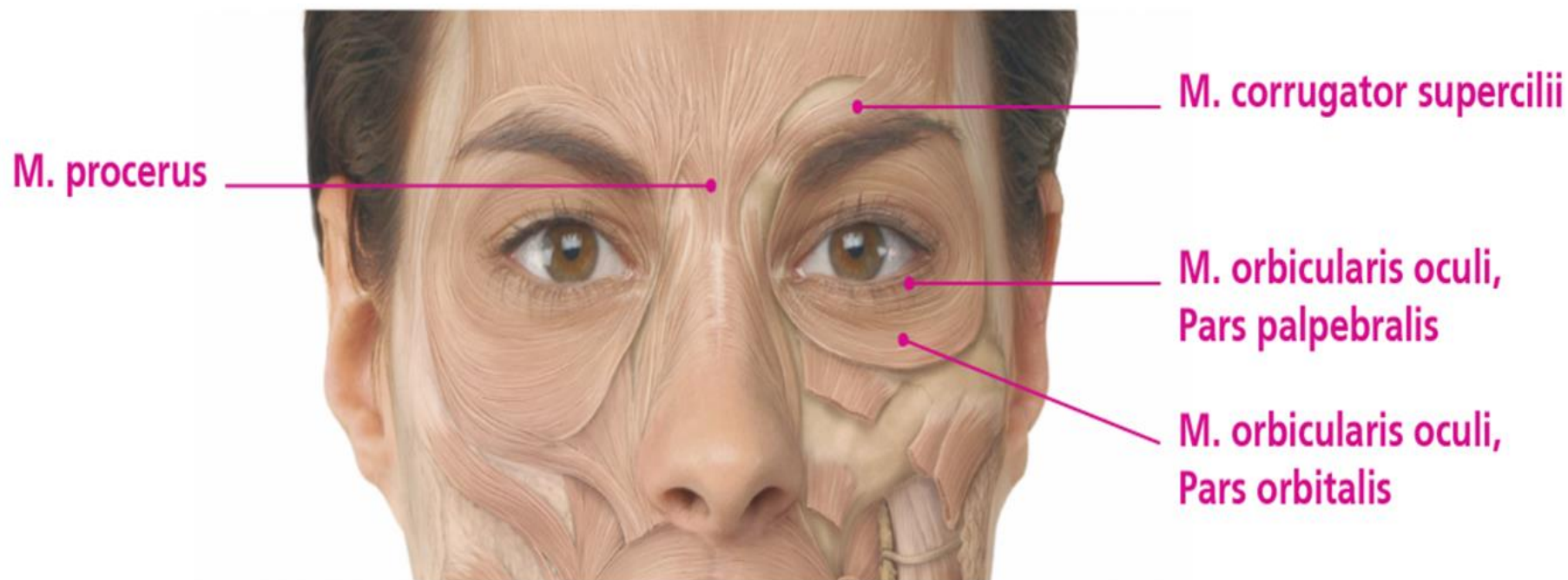


Блефароспазм

- Вызывается непроизвольными спазмами круговой мышцы глаза (m.orbicularis), часто сопровождается сокращениями m.procerus и m. corrugator
- Обычно **двухсторонний** процесс
- Симптомы : учащенное моргание -10%, эпизоды частого зажмуривания -17%, закрывание глаз -20%
- Усиливается в положении стоя и при ходьбе, при эмоциональном напряжении, утомлении, при разговоре
- Прием алкоголя – кратковременное облегчение
- **Корректирующие жесты** : снятие и одевание очков, различные прикосновения к лицу, курение, в нетипичной обстановке
- 40% -изолированный, у остальных –в сочетании другими проявлениями дистонии
- **Причина: неизвестна** (вероятно, нейротрансмиттерные нарушения в области базальных ганглиев)
- **Провоцирующие факторы:**
 - Психологический стресс
 - Яркий свет
 - Сквозняк, резкий порыв ветра
 - Чтение



Мышцы, вовлеченные при блефароспазме



Corrugator – мышца сморщивающая бровь

Procerus – мышца гордецов

Блефароспазм: клинические варианты



Палпебральный блефароспазм
непроизвольное закрытие век,
без видимого сокращения круговой
мышцы глаза



Классический блефароспазм
выраженное сокращение круговой
мышцы глаза

Блефароспазм: методы оценки

Рейтинговая шкала Янкович (JRS)

JRS — степень тяжести		JRS — частота	
0	Отсутствует	0	Отсутствует
1	Усиление моргания только при воздействии внешних стимулов (например, яркого света)	1	Незначительное увеличение частоты моргания
2	Легкое спонтанное трепетание века (без фактического спазма); отчетливо заметно; возможно, вызывает чувство неловкости, но не сопровождается нарушением функции	2	Трепетание век; каждое моргание длится менее секунды
3	Только умеренно выраженный, очень заметный спазм век; легкое нарушение функции	3	Спазм век длится более 1 секунды; глаза открыты более 50 % времени бодрствования
4	Тяжелый спазм век с нарушением функции и возможным вовлечением других мышц лица	4	Функциональная слепота (глаза постоянно закрыты более 50 % времени бодрствования)

Блефароспазм

○ **Последствия:**

- Функциональная слепота
- Косметический дефект

○ **Диф. диагноз:** все заболевания сопровождающееся закрытием век, например:

- **Миастения Гравис**
- Птоз
- Острые или хронические воспалительные заболевания глаз
- Гемифациальный спазм (бровь приподнята)

Оромандибулярная дистония

фокальная дистония, охватывающая мышцы, расположенные вокруг рта, и мышцы нижней челюсти

Клинические характеристики:

➤ **Стереотипный характер мышечных спазмов**

Мышечный спазм, направленность аномального положения или движений имеют **постоянный характер** в каждом конкретном случае

➤ **Специфичность задач**

при выполнении специфичных задач, особенно на ранних стадиях заболевания: **писчий спазм возникает только во время письма**, не связанные с письмом движения руки не сопровождаются судорогой

Симптомы у пациентов, страдающих оромандибулярной дистонией, проявляются **при пережевывании пищи или говорении**

➤ **Сенсорные приемы**

– определенный жест или смена положения, который временно снимает дистонический спазм

Например, легкое касание или поглаживание губ, щеки, зубов или скулы носовым платком или маской, жевание жевательной резинки, покусывание зубочистки или сигареты, подпираание щеки рукой или пальцем - эти действия могут **временно снять симптом**

Клинические характеристики оромандибулярной дистонии

➤ **Эффект переполнения**

– активация мышц в отдаленных частях тела, препятствующая целенаправленным движениям. Дистонический спазм в жевательных мышцах может привести к дистонии круговой мышцы рта, дистонии круговой мышцы глаза, дистонии шейно-плечевых мышц

➤ **Утренняя льгота**

симптомы дистонии в утренние часы проявляются меньше

! При бруксизме болезненные симптомы сильнее всего проявляются именно в первые моменты после пробуждения

➤ **Ко-контракция (активация антагонистов)**

– ситуация, когда не происходит реципрокного торможения при мышечной активности, в результате чего **мышцы-агонисты и антагонисты сокращаются одновременно**, например, сокращение мышцы, поднимающей челюсть, не позволяет открыть рот при попытке открыть рот; сокращение мышцы, опускающей челюсть, мешает процессу говорения/пережевывания пищи во время разговора/приема пищи.

➤ **Эффект исчезновения симптомов**

симптомы дистонии **периодически появляются и исчезают**, могут полностью исчезнуть в процессе лечения

Оромандибулярная дистония



с насильственным закрытием рта

(синдром Мейджа; лицевой параспазм) - непроизвольный спазм жевательных мышц и смыкание нижней челюсти с верхней, как только пациентка начинает говорить

Оромандибулярная дистония



с насильственным раскрытием рта

во время речи в латеральных
крыловидных мышцах
происходит постепенное
непроизвольное сокращение и
пациент теряет способность
говорить



с протрузией языка

во время речи у пациента происходит
постепенное «выпадение» языка
Сокращения мышц языка не
происходит во время других типов
движения (пережевывание и глотание
пищи) и в покое

Оромандибулярная дистония



с челюстной девиацией

когда рот закрыт, у пациентки
наблюдается смещение
нижней челюсти вправо
в результате
непроизвольного спазма
левой латеральной
крыловидной мышцы



с протрузией челюсти

в результате спазма
латеральных
крыловидных мышц
с обеих сторон

Проверьте себя на оромандибулярную дистонию

Если у вас проявляются такие симптомы как непроизвольные движения или мышечные сокращения челюстно-ротовых мышц, возможно, вы страдаете оромандибулярной дистонией.

Пожалуйста, поставьте в скобках галочку, если утверждение верно.

1. () У вас бывают непроизвольные сокращения ротовых и челюстных мышц.
2. () Направленность движения (закрытие или открытие рта, протрузия языка) всегда одна и та же.
3. () Симптомы проявляются только при выполнении специфических задач (таких как говорение, жевание, открытие рта).
4. () Если вы держите что-то во рту (жевательную резинку, леденец или мундштук) симптомы временно ослабевают.
5. () Во время сна симптомы не проявляются.
6. () Утром нет симптомов или только слабовыраженные симптомы, которые постепенно усиливаются.
7. () Вы принимаете или принимали раньше психиатрические препараты.
8. () Степень проявления симптомов изменяется в зависимости от того, чувствуете ли вы напряжение или расслаблены.
9. () Симптомы появились после стоматологического лечения или после травмы челюсти или зубов.
10. () Вы проходите лечение от дистонии другого типа (спастическая кривошея, блефароспазм, писчая судорога и т.д.)

Вы поставили **2-3 галочки** - возможно, вы страдаете оромандибулярной дистонией.

Вы поставили **4-5 галочки** - скорее всего вы страдаете оромандибулярной дистонией.

Вы поставили **6 и более галочек** - почти наверняка вы страдаете оромандибулярной дистонией

Фокальные дистонии кисти

неловкость, нарушение координации в пальцах рук при выполнении определенных заданий, напряжение мышц или непроизвольное скручивание кисти при попытке инициировать действие

Клинические проявления:

- тоническое напряжение в сгибателях 1–3 пальцев, в пронаторах кисти,
- повышение утомляемости руки,
- неточность движений пальцев,
- размашистость в написании букв, изменение почерка
- специфичность поражения - нарушение только одной функции, лежащей в основе профессиональной деятельности

Результат длительной монотонной работы на фоне эмоционального напряжения

Разновидности профессиональных дискинезий:

- 1) при письме (при черчении) – заболевание лиц конторского и умственного труда («писчая судорога», «писчий спазм»)
- 2) при работе на клавиатуре (болеют пианисты, машинистки пишущих машин, лнотиписты, перфораторщики)
- 3) дискинезия скрипачей и других музыкантов на струнных инструментах
- 4) дискинезия клопферистов – телеграфистов и радистов, работающих на аппарате системы Морзе («клопфере»)
- 5) дискинезия губ у музыкантов, играющих на духовых инструментах

Писчий спазм

фокальная дистония мышц кисти, при которой нарушается преимущественно акт письма, но часто затруднено выполнение и других тонких движений кистью и пальцами

Время дебюта 20-50 лет, в детском возрасте может быть первым признаком идиопатической генерализованной торсионной дистонии

Этиология не изучена до конца – психогенное происхождение, генетическая предрасположенность, травма дистального отдела руки

Выраженность писчего спазма нарастает медленно в течение нескольких недель, а затем стабилизируется

Течение хроническое с периодами ремиссии



Писчий спазм

Пациентка
с преимущественным
сгибанием кисти и пальцев
при письме



Пациент
с преимущественным
разгибанием кисти и пальцев
при письме



Формы:

дрожательная
невралгическая
паралитическая
судорожная

William Gowers, 1886.

- усталость и напряжение в руке при письме
- нарушение моторных характеристик письма: уменьшается скорость, искажаются буквы
- чрезмерное сжатие ручки при письме, возрастание нажатия на перо, буквы большие, линии неровные
- появление боли в руке
- частое изменение положения кисти и пальцев при письме (корректирующие приемы)
- уменьшение симптомов заболевания после отдыха

Писчий спазм: варианты и вовлеченные мышцы

Фокальный флексорный подтип (пальцев)	m. flexor pollicis longus m. flexor pollicis brevis m. flexor digitorum superficialis m. flexor digitorum profundus
Генерализованный флексорный подтип (пальцев)	m. flexor carpi radialis m. flexor carpi ulnaris m. flexor digitorum superficialis m. flexor digitorum profundus
Фокальный экстензорный подтип (пальцев)	m. extensor pollicis longus m. extensor indicis proprius
Генерализованный экстензорный подтип (кисти)	m. extensor carpi radialis longus m. extensor carpi radialis brevis m. extensor digitorum communis m. extensor carpi ulnaris
Генерализованный флексорный подтип (кисти) (с/без сгибания пальцев)	m. flexor digitorum superficialis m. flexor digitorum profundus m. flexor carpi radialis m. flexor carpi ulnaris m. flexor pollicis longus m. flexor pollicis brevis m. pronator teres m. pronator quadratus
Абдукторный подтип предплечья	Это движение может быть компенсаторной позой при генерализованном сгибательном подтипе В первично дистонической позе участвует дельтовидная мышца (m. deltoideus)

Дистония музыканта



Рис. 1. Положение руки пациентки при игре на флейте.



Рис. 2. Введение раствора ботулотоксина в область тыльной межкостной мышцы IV–V пальца левой руки.

Возникает в группах мышц, которые задействованы в выполнении самых сложных движений на инструменте:
у флейтистов – движения IV и V пальцев левой руки,
у пианистов - IV и V пальцев правой руки,
у гитаристов - разгибание III пальца правой руки

Дебют заболевания может быть вызван резким увеличением игровой практики

Специфические черты характера:
педантичность,
перфекционизм,
повышенный уровень тревожности и невротизации

Лечение цервикальной дистонии

Цель:

повышение качества жизни за счет уменьшения выраженности симптомов ЦД и снижения боли

Методы:

- БТА (химическая денервация)
- Хирургические (при резистентности к БТА):
 - глубокая стимуляция мозга/DBS (класс рекомендаций B),
 - редко- деструктивные операции на глубинных структурах мозга,
 - селективная периферическая денервация мышц шеи
- Фармакотерапия (бензодиазепины/клоназепам 1-8 мг/сут, холинолитики/ тригексифенидил 2-8 мг сут, миорелаксанты/баклофен 20-100 мг/сут)
- Кинезиотерапия, ЛФК в бассейне, массаж, БОС

Медикаментозное лечение дистонии

Препараты	Суточная терапевтическая доза	Частые нежелательные реакции
Холиноблокаторы Тригексифенидил	6–40 мг	Размытое зрение, бред, запор, задержка мочи, ксеростомия
Бензодиазепины Клоназепам	1–6 мг	Сонливость, головокружение, слабость, повышение активности АСТ и АЛТ
Диазепам	10–40 мг	Сонливость, слабость
Предшественник дофамина — леводопа	75 мг/300 мг – 500 мг/2000 мг	Тошнота
Истощающие запасы дофамина Тетрабеназин Валбеназин		Акатизия, тревога/нервозность, депрессия, суицидальность, ЗНС, паркинсонизм, сонливость
Агонисты ГАМК-В Баклофен	40–120 мг	Сонливость, слабость, тошнота, мышечная слабость
Ботулотоксин типа А / В	Зависит от препарата	Избыточная мышечная слабость

Рекомендации по лечению дистонии

Рекомендации EFNS* Task Force (Albanese 2011)

Ботулинический токсин типа А – терапия первой линии краниальной и цервикальной дистонии.

Рекомендации Американской Академии Неврологии (Simpson 2008)

Рекомендации: Ботулинический токсин типа А должен быть предложен как вариант лечения цервикальной дистонии (уровень доказательности А) и может быть предложен для лечения блефароспазма (уровень доказательности В)..

* EFNS: European Federation of Neurological Societies

Ботулинический токсин типа А

- Токсин *Clostridium botulinum* (известен с 10 в. — колбаса с кровью; вспышки ботулизма в 18 и 19 вв. в Германии)
- 19 в.: Юстинус Кернер: предположил биологическое происхождение ботулизма в анаэробных условиях и подробно его описал (болезнь Кернера)
- Возбудитель выделен в 1895-96 гг. бельгийским микробиологом Эмилем ван Эрменгемом
- В начале 1980-х гг. Алан Скотт предложил использовать ботулотоксин для коррекции страбизма (Окулинум)



Ботулинический токсин как лекарство

- Лекарственное средство биологического происхождения
- Получаемое из бактерии *Clostridium botulinum*
 - только серотипы А и В использованы для разработки лекарственных препаратов
 - в настоящее время ботулинический токсин типа А (БТА) наиболее изученный серотип, который широко применяется с терапевтической целью
- Для клинического инъекционного применения
 - «Дебют» 45 лет назад (А. Scott, 1973)
 - Широкое клиническое применение в мире - 30 лет



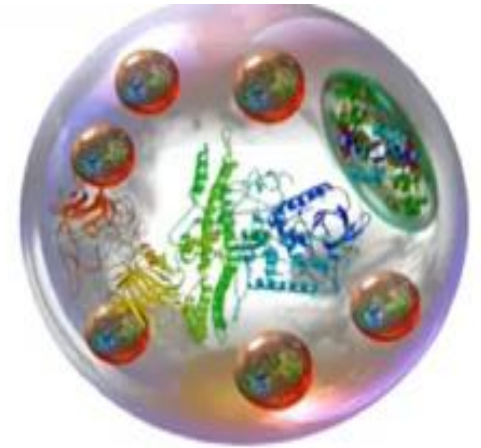
Фотография микропрепарата *Clostridium botulinum*
окраска генцианвиолетом



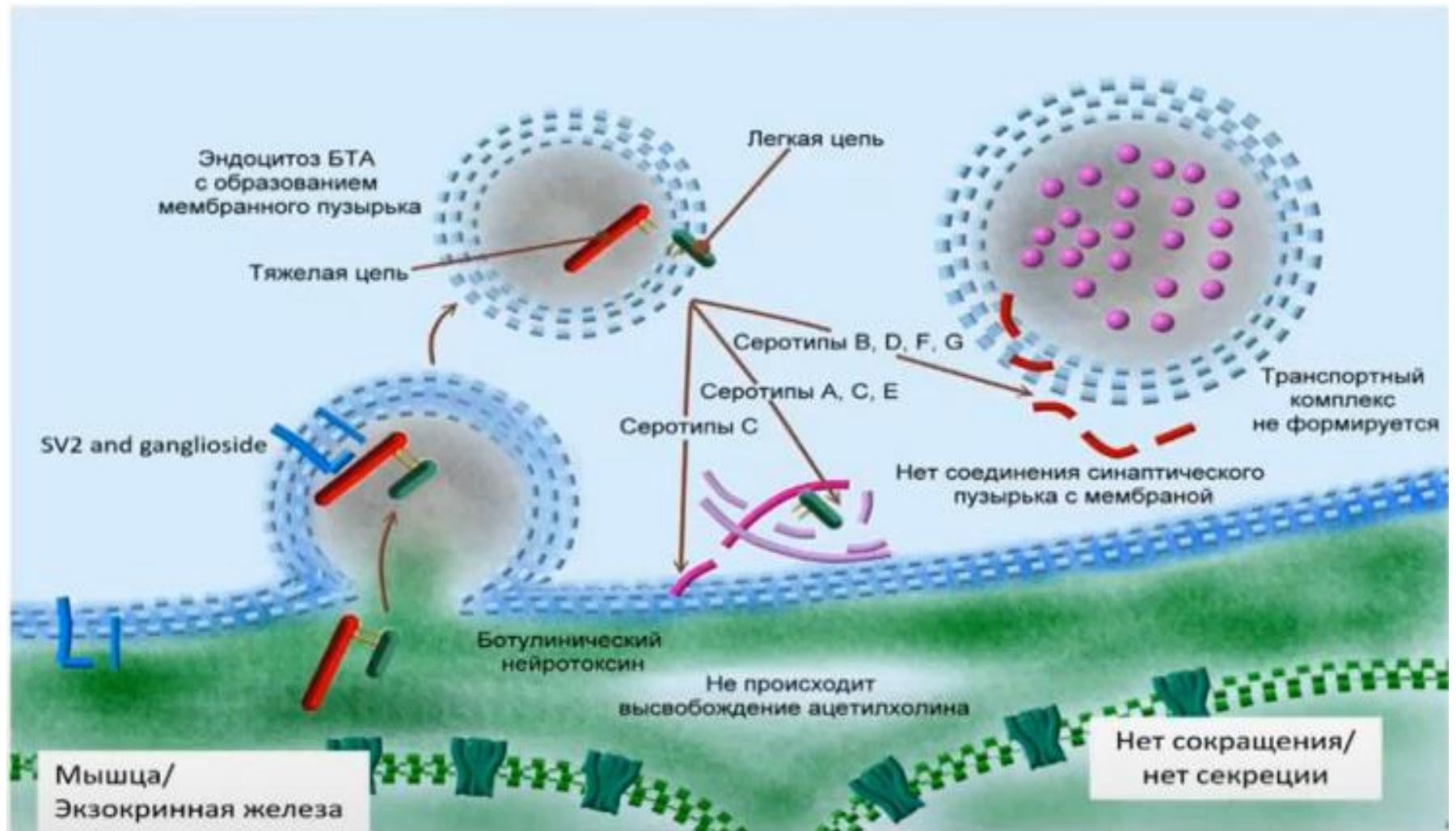
Схематичное изображение природного
варианта молекулы БТА

Терапевтическая ценность метода ботулинотерапии

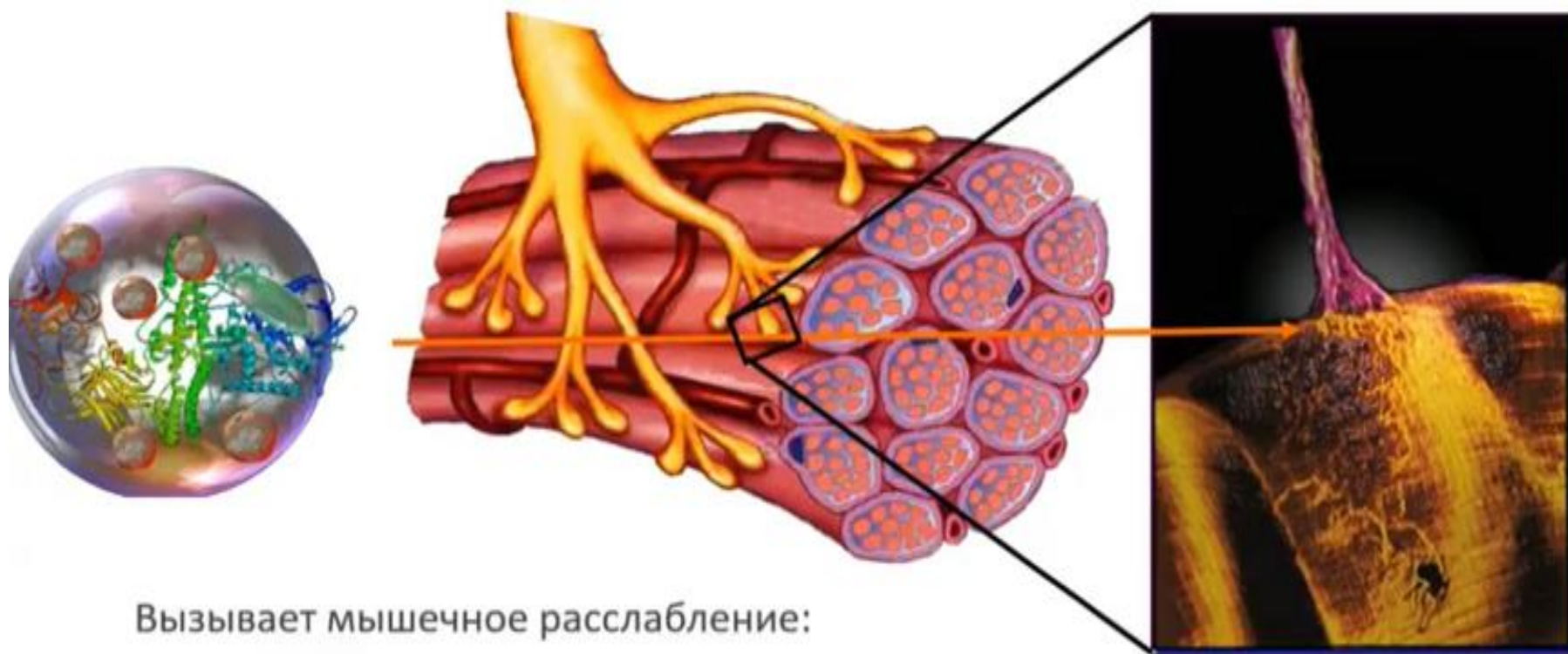
- Уникальный механизм действия БТ-А
- Локальность воздействия
- Возможность введения в любую доступную зону
- Хорошая переносимость лечения
- Безопасность и отсутствие системных побочных эффектов
- Большая продолжительность действия
- Возможность выполнения процедуры в амбулаторных условиях



Механизм пресинаптического действия БТА



БТА имеет высокую тропность к нервно-мышечной передаче

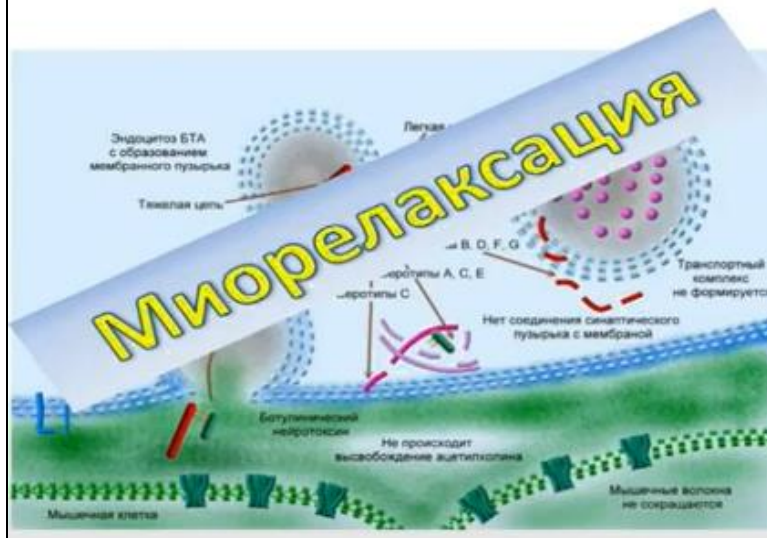


Вызывает мышечное расслабление:

- локальное
- дозозависимое
- временное
- обратимое

Уникальный механизм действия БТА

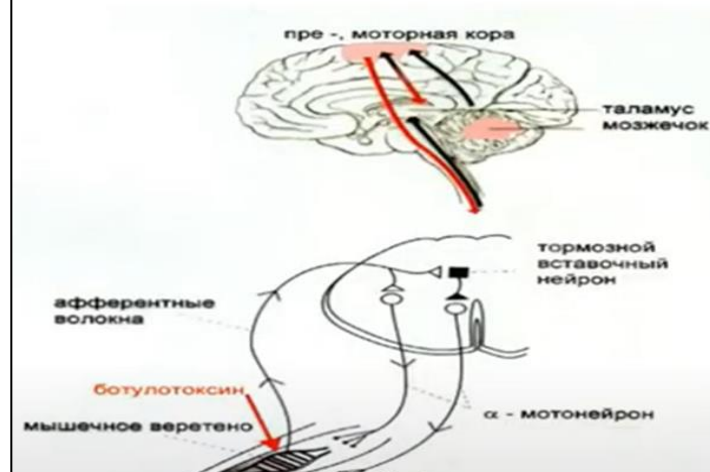
Терминалы двигательных нервов
(мишень – АХ)



Терминалы чувствительных нервов
(мишень – КГСП, субстанция Р, др)



- Моторное и сенсорное
- Периферическое и центральное (опосредованное)



Ботулинический токсин в лечении болевых синдромов

Анализ доказательности 2018

Уровень А

- Боль при
цервикальной
дистонии

- Хроническая
мигрень

- Невралгии:
постгерпетическая,
посттравматическая,
тригеминальная

Уровень В

- Диабетическая
нейропатия
- Плантарный
фасциит
- Синдром
грушевидной мышцы
- Хроническая боль с
спине (low back pain)
- Тазовая боль у
мужчин
- Латеральный
эпикондилит
- Хр. нейропатическая
боль после
спинальной травмы
- Карпальный
туннельный синдром

Уровень С

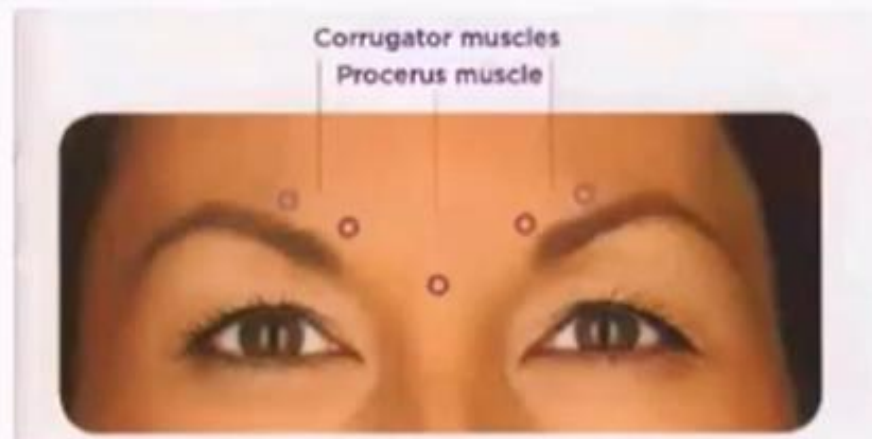
- Тазовая боль у
женщин
- Интерстициальный
цистит
- Боль при
остеоартрите
- Боль после
артропластики
- Боль передней пов-ти
колена при мышечном
дисбалансе 4-главой
мышцы бедра
- Постоперационные
боли у детей с ДЦП
(п/хирургического
лечения аддукторного
спазма
- Постоперационные
боли (после
(мастэктомии)

Уровень U

- Миофасциальный
болевой с-м
- Боли после
геморроид-эктомии,
в т.ч. при спазме
сфинктеров

Ботулинический токсин и депрессия

- Мета-анализ 3-х РКИ
- Снижение тяжести депрессии
- Вероятность улучшения в 8 раз выше в группе Ботокса



Study	Botulinum Toxin A Group		Placebo Group		Weight	Odds Ratio M-H, Random	95% CI
	Responded (n)²	Total n	Responded (n)²	Total n			
Fiori and Rosenthal 2014 ¹⁰	17	33	6	41	66.5%	6.20	2.06 to 18.67
Magid et al. 2014 ¹¹	6	11	0	19	8.8%	40.09	2.23 to 952.14
Wollmer et al 2012 ¹²	9	15	2	15	24.6%	9.35	1.59 to 59.50
Total		59		75	100%	8.27	3.36 to 20.34
Total n who responded	32		8				

История развития рынка БТА



Стабилизаторы в препаратах БТА

Название препарата	Состав	Количество вещества
Релатокс	желатин	6 мг
	мальтоза	12 мг
Лантокс	декстран	25 мг
	желатин	5 мг
	сахароза	25 мг
Ботокс	альбумин человека	500 мкг
Ботулакс	альбумин человека	500 мкг
Диспорт	альбумин человека	125 мкг
	лактоза	2,5 мг
Ксеомин	альбумин человека	1000 мкг
	сахароза	4,7мг
Миотокс	альбумин человека	500 мкг

Факторы успешного лечения БТА

1. **Корректный диагноз**
2. **Феноменологические различия (изменение положения головы или шеи)**
3. **Правильное определение группы пораженных мышц**
4. **Воздействие при инъекциях на пораженные мышцы**
5. **Надлежащие дозы**
6. **Постановка реалистичных целей для пациента**

Лечение с помощью БТ

«Результаты свидетельствуют о том, что однократная процедура уменьшает тяжесть симптомов дистонии, включая боль, а также улучшает субъективные оценки больным своего состояния»¹ (обзор Кокрановской базы данных, 2017 г.)

- **БТА — терапия первой линии при цервикальной дистонии²**
- **БТА — это эффективное, безопасное и долгосрочное лечение блефароспазма³**

1.) Castêlão *et al.*, Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 12:CD003633, pp. 1-91 (2017)

2.) Albanese *et al.*, J Neurol, vol. 262(10), pp. 2201-13 (2015)

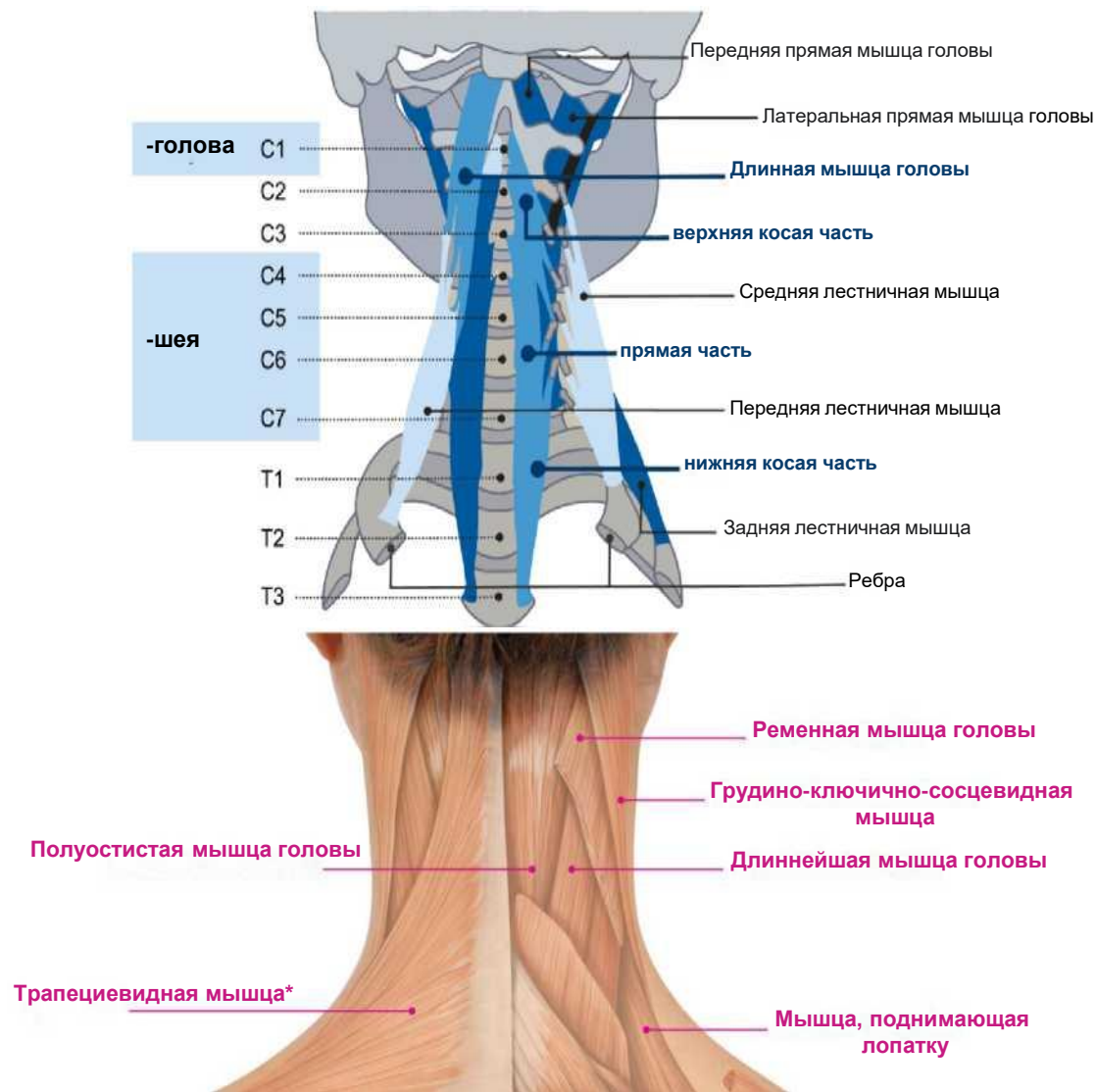
3.) Ababneh *et al.*, Clin. Exp. Ophthalmol, vol. 42(3), pp. 254-61 (2014).

Контроль точности инъекций ботулотоксина с помощью электромиографии



- При точечных введениях ботулотоксина значительную помощь оказывает контроль с помощью электромиографии (ЭМГ). Процедура контроля ЭМГ рекомендуется при инъекции в мелкие и труднодоступные мышцы шеи
- Для проведения игольчатой ЭМГ используют специальные портативные электромиографы (типа «Синапсис МИСТ»)
- Указанный прибор комплектуется специальными иглами для введения ботулотоксина в момент регистрации мышечной активности. Биоэлектрическая активность мышц выводится на наушники или портативные динамики. По специфическим аудиохарактеристикам миограммы врач может верифицировать место инъекции

Мышцы шеи — рекомендации по выполнению инъекций



Сложности:

- Большое количество мышц
- Глубина залегания мышц
- Взаимосвязь (шея/голова... ?)
- Функция (ротация/подъем... ?)
- Состояние (гипертрофия, атрофия...)

Методы:

- Под контролем УЗИ
- ЭМГ
- Использование анатомических ориентиров

Рекомендации в отношении используемых доз

- **Дозы и мышцы выбираются индивидуально**

- **Доза зависит от**
 - положения головы и шеи
 - локализации боли
 - гипертрофии мышц
 - массы мышц
 - возраста и массы тела пациента
 - реакции на инъекции ботулинического токсина

Оптимальный эффект ботулинотерапии в лечении цервикальной дистонии



латероколлис



латерокапут



тортиколлис



тортикапут



латеральный
сдвиг



антероколлис



антерокапут



ретроколлис



ретрокапут



сагиттальный
сдвиг вперед



Ретроколлис

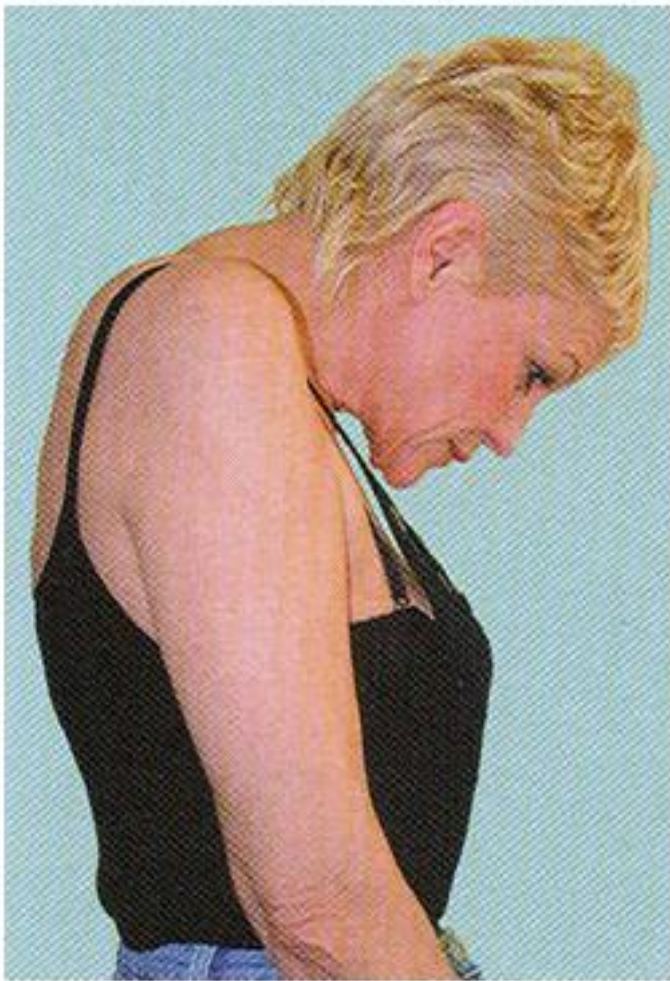


До инъекции БТ

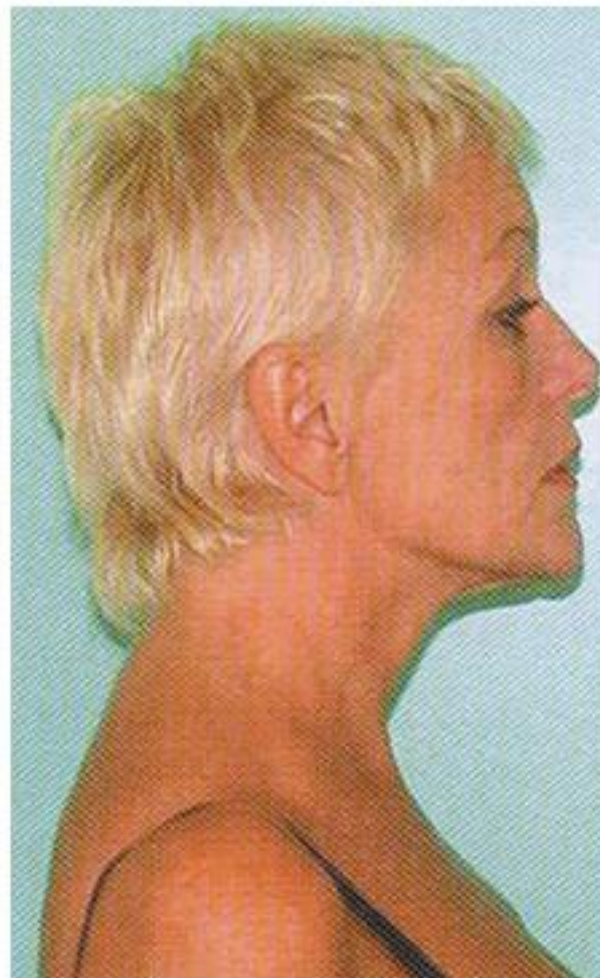


После инъекции БТ

Антероколлис

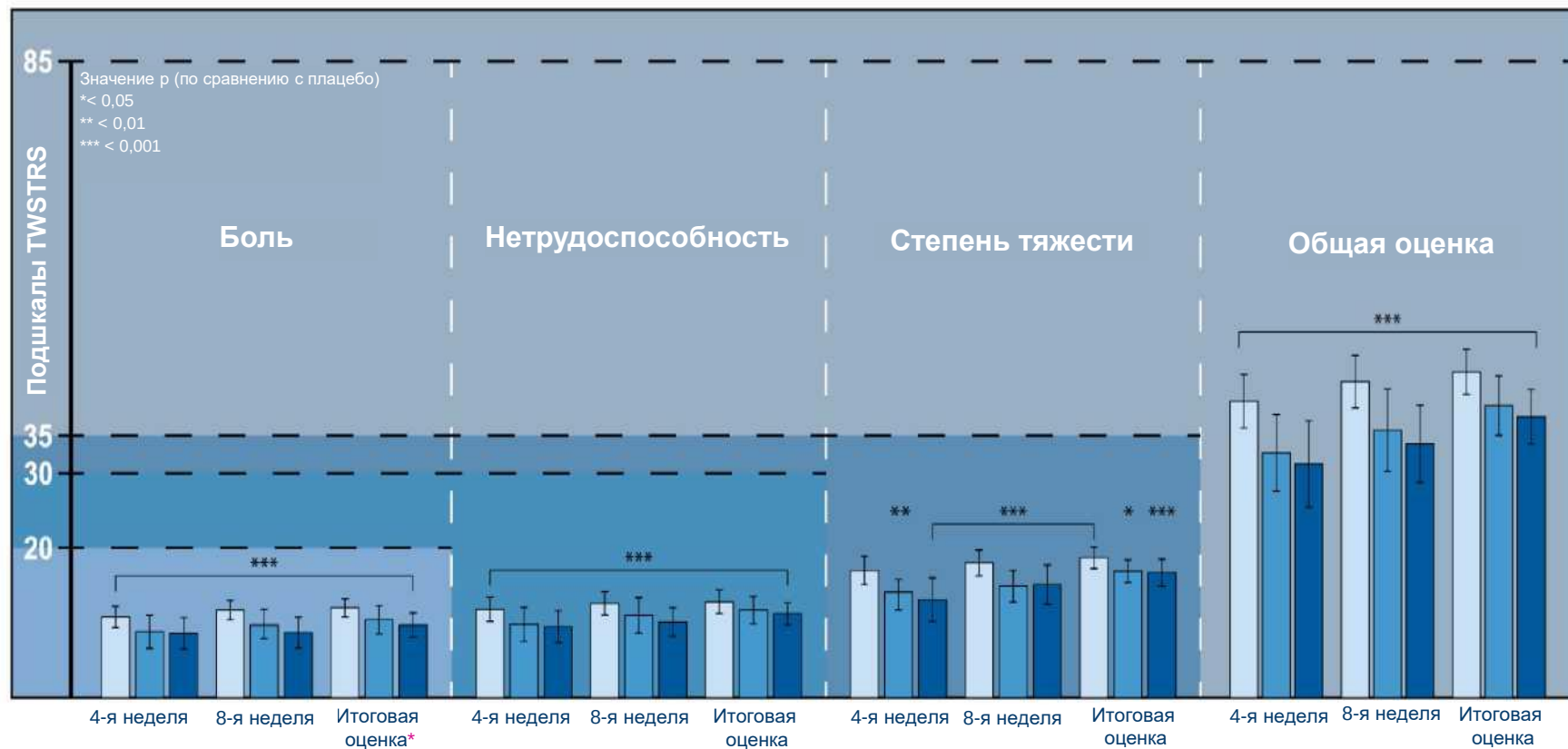


До инъекции БТ



После инъекции БТ

Оценка по шкале TWSTRS в динамике



- Согласно оценкам по всем подшкалам шкалы TWSTRS, лечение ЦД является эффективным

Плацебо (n = 74)
 120 ЕД (n = 78)
 240 ЕД (n = 81)

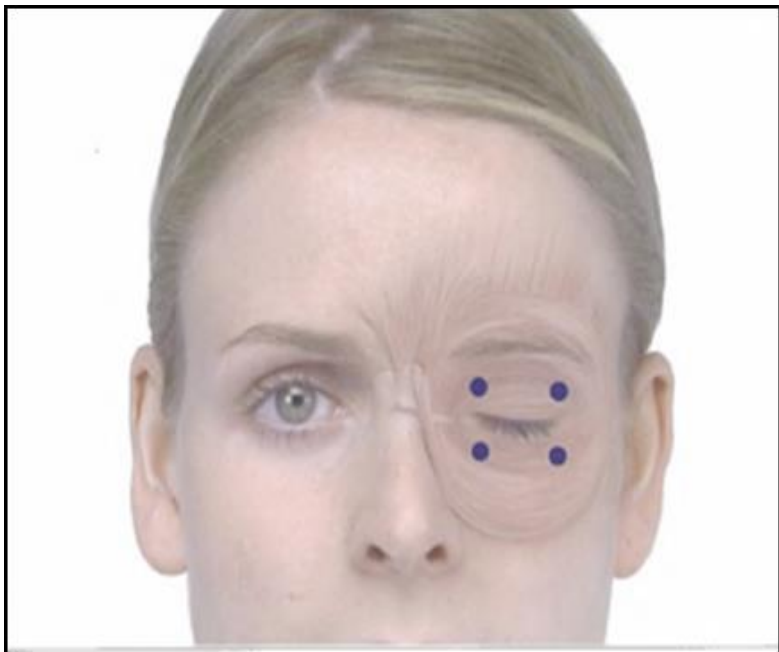
*Итоговый визит через 20 недель после инъекции (при отсутствии необходимости в повторной инъекции)

Блефароспазм: лечение

- **Лекарственные препараты –эффект у 20%, временный (наиболее эффективны антихолинэргические препараты)**
- **Алкоголь и термокоагуляция – разрушение ветвей лицевых нервов, иннервирующих m.orbicularis –очень кратковременный эффект**

БТА – препарат выбора

Мышцы мишени для инъекций: *m. orbicularis oculi*

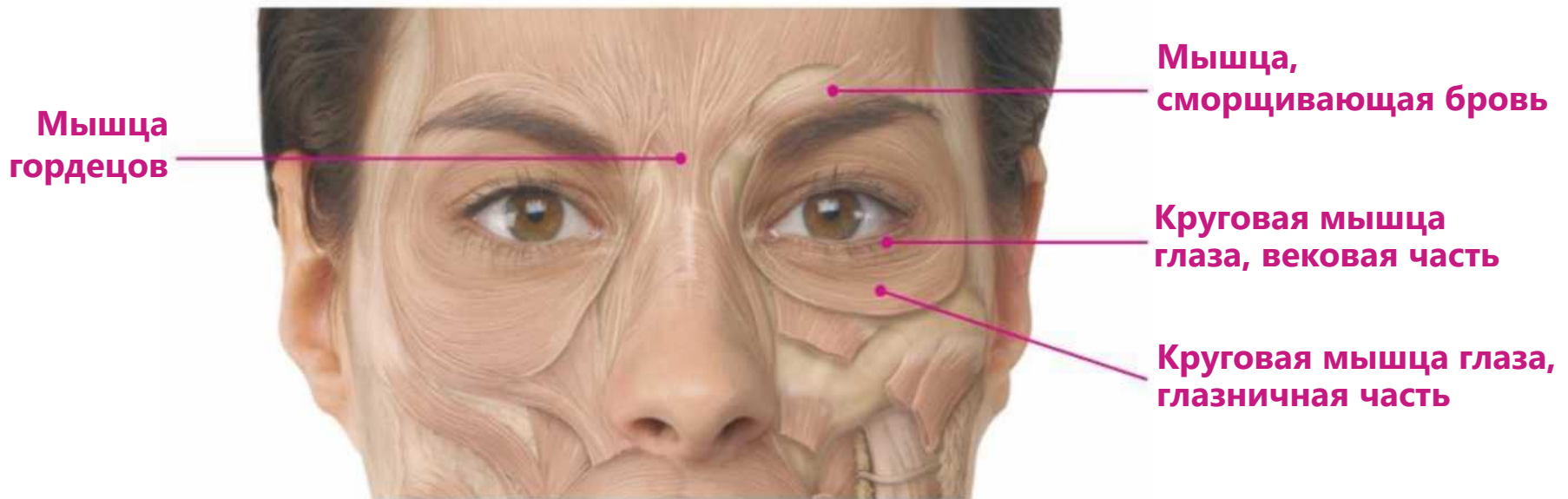


Начало эффекта: через 3-7 дней

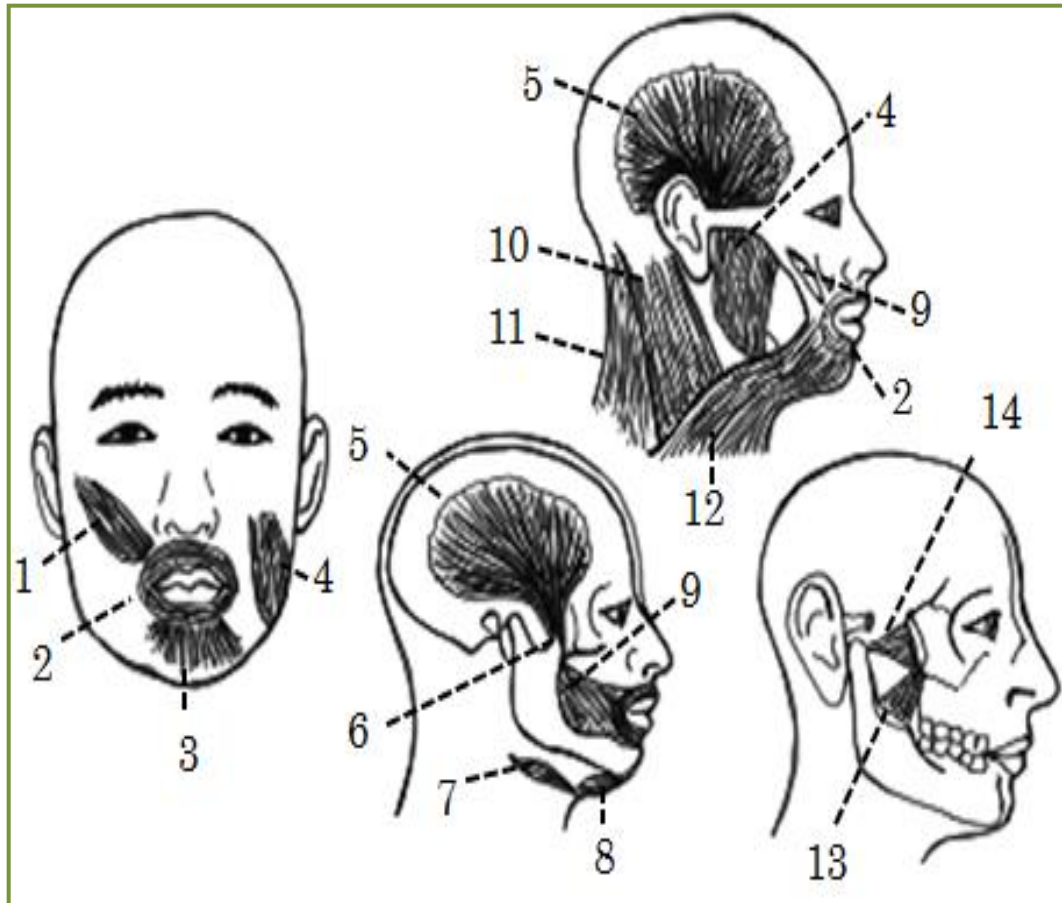
Длительность: 3-4 и более месяцев

Рекомендации по применению ботулинотерапии

- При выполнении инъекции игла всегда должна быть направлена в сторону от глаза
- Следует использовать очень тонкие иглы и небольшое разведение



Инъекцируемые мышцы при оромандибулярной дистонии



- 1- Большая скуловая мышца
- 2- круговая мышца рта
- 3- подбородочная мышца,
- 4- жевательная мышца,
- 5- височная мышца,
- 6- венечный отросток,
- 7- заднее брюшко двубрюшной мышцы
- 8- переднее брюшко двубрюшной мышцы
- 9- щечный мускул
- 10- грудино-ключино-сосцевидная мышца
- 11- трапецевидная мышца
- 12- подкожная мышца шеи
- 13- медиальная крыловидная мышца
- 14- латеральная крыловидная мышца

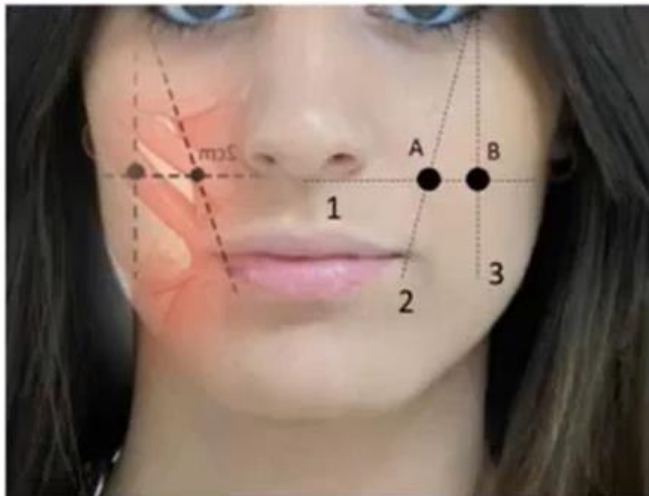
Оромандибулярная дистония



до лечения



после лечения



Рекомендации по инфильтрации больших и малых скуловых мышц. 1 - линия, параллельная основанию носа; 2 - линия, проходящая через оральный угол, начиная с внешнего края глаза; 3 - линия, перпендикулярная одной части внешнего края глаза. Точки инфильтрации: (А) скуловая малая точка, (В) скуловая главная точка инфильтрации. Доза на точку = 2 ед

Заключение

- Ботулинотерапия – высокоэффективный метод лечения
- Большинство пациентов отмечает высокую степень удовлетворенности результатами
- Правильный отбор пациентов
- Знание анатомии и физиологии зон инъекций (шея и голова)
- Знание особенности действия препаратов БТА
- Применение рекомендованных доз препаратов БТА
- Использование методов контроля точности инъекций

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!