



# **Опыт применения ботулинотерапии в лечении спастичности и дистоний у пациентов с рассеянным склерозом. Возможности метода и перспективы.**

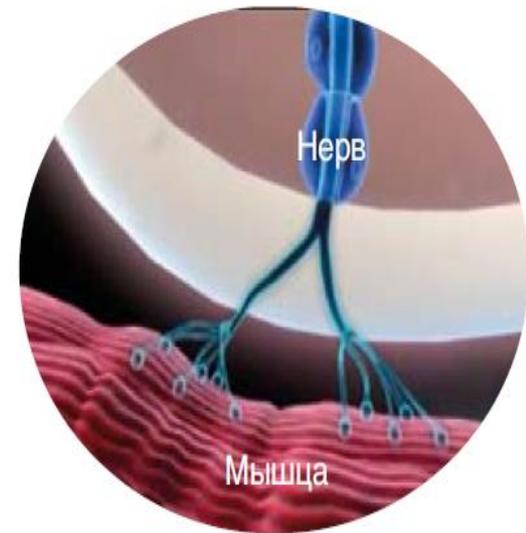
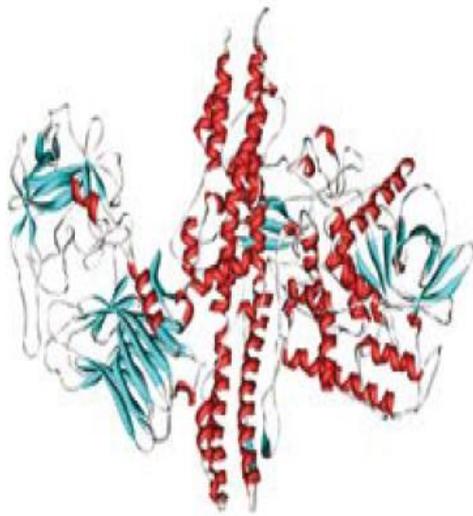
Заведующая областным центром ботулинотерапии, к.м.н. Кузнецова Татьяна Владимировна

Самара, 2020

# Что такое ботулинотерапия?

Ботулинотерапия- направление современной клинической и теоретической медицины, изучающее механизмы действия ботулотоксинов (БТ) и разрабатывающее методы лечения различных заболеваний синдромов с помощью местных инъекций препаратов БТ<sup>1</sup>.

Действие препаратов БТА основано на временном локальном блокировании передачи нервного импульса от нерва к мышце<sup>2</sup>



1. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание/[кол.авт.]; под ред С.Л. Тимербаевой.- М.: Практическая медицина, 2014.-416с.
2. А. А. Королев. Выбор фармакологической терапии при спастическом мышечном гипертонусе. Лечащий врач №2/18.02.2013 с 82-88.

# Историческая справка

- Впервые симптомы отравления ботулотоксином были описаны в 1820г немецким врачом Юстином Кернером.
- Botulus(лат.)-колбаса, а отравление- ботулизм
- Выявление бактерии-Эмиль Эрменгем, 1895г.
- Изначально ботулотоксин применялся как биологическое оружие на фронтах Второй мировой войны. Аэрозоль активен в воздухе 12 часов, смерть наступает на третьи сутки.

# Историческая справка

- В 1950г.- открыты лекарственные свойства ботулотоксина
- 1978г.- первое практическое применение в лечебных целях, офтальмолог Алан Скотт
- 1989г.- первые официальные показания для применения ботулотоксина в лечебных целях, в этом же году впервые зафиксирован и косметический эффект препарата
- 1994г.- первые инъекции ботулотоксина типа А в пораженные мышцы пациенту со спастической кривошеей
- Октябрь 2010г.- лечение мигрени-новое показание для БТА
- 2014г.-исследование ( на животных), в котором было показано, что БТ способен замедлить рост раковых клеток опухолей желудка

# Ботулотоксины

- Токсины природного происхождения, продуцируемые *Clostridium botulinum*
- 8 серотипов- А,В,С1,С2\*,D,Е,F,G
- А-наиболее активный серотип
- Активация токсина происходит внутри организма под влиянием эндопептидаз (расщепляют полипептидную цепочку на 2), после чего легкая цепь разрушает транспортный белок SNAP-25 и ацетилхолин не выходит в синаптическую щель
- Антитоксин(антитоксические сыворотки)- эффективен в течение 30 минут после инъекции

# Области применения препаратов ботулотоксина типа А

- Офтальмология (страбизм)
- Неврология (дистонии, спастичность и др.)
- Урология (детрузорно-сфинктерная диссинергия)
- Проктология (запор, анальные трещины)
- Косметология (гиперфункциональные морщины, асимметрия лица)

# Применение в неврологии

## Что мы лечим:

[Асимметрия лица](#), [Асимметрия лица при поражениях 7 \(лицевого\) нерва](#), [Блефароспазм](#), [Болевая дисфункция височно-нижечелюстного сустава](#), [Болевой тик \(при невралгии 5 нерва\)](#), [Болезненные мышечные спазмы различной локализации](#), [Брахияльная дистония \(в руке\)](#), [Бруксизм](#), Вторичные дистонические синдромы (в т.ч., периферические), Вторичные хронические головные боли при краниальных и краниоцервикальных дистониях, Гемифациальный спазм, Гипергидроз ладоней, Гипергидроз подмышечный (аксиллярный), Гипергидроз стоп, Гиперсаливация (слюновыделение, нарушение пассажа слюны, сиалоррея), [Гипертонус жевательных мышц](#), [Головная боль напряжения](#), [Динамичный эквинус](#), [Дистония мышечная](#), Дистония стопы, [Дистония туловища \(аксиальная\)](#), [Другие локальные варианты тремора](#), Другие мышечно-тонические и миофасциальные болевые синдромы, [Краниальная дистония \(лицевой параспазм, с-м Мейжа\)](#), [Краниоцервикальная дистония](#), [Круральная дистония \(в ноге\)](#), [Лингвальная дистония](#), [Локальная гиперактивность мимических мышц](#), [Локальный гипергидроз \(первичный, вторичный\)](#), [Мигрень](#), [Миофасциальные болевые синдромы скелетных мышц](#), Нейропатия 5 (тройничного) нерва, [Оромандибулярная дистония](#), [Патологические синкинезии мимических мышц](#), платизмы, [Создание временного защитного поза при лагофтальме \(поражении 7-лицевого-нерва\)](#), [Спастичность](#), Спастичность в ноге при ДЦП, [Спастичность в руке при ДЦП](#), [Спастичность при спинальных поражениях](#), [Спастичность при центральных парезах и параличах в ноге](#), [Спастичность при центральных парезах и параличах в руке](#), [Тики](#), [Фокальные дистонии](#), [Хроническая ежедневная головная боль](#), [Хроническая мигрень \(осложнение мигрени\)](#), [Цервикальная дистония \(спастическая кривошея\)](#), [Цервикогенная головная боль](#), [Эквино-варусная деформация стопы](#).

# Сферы применения ботулотоксина в клинической практике невролога

**Спастичность**, включая нижнюю конечность (постинсультная, на фоне Рассеянного склероза, после ЧМТ, при ДЦП)

## **Дистонии:**

- Блефароспазм
- Оромандибулярная дистония
- Синдром Мейжа ( сочетание двух вышеуказанных дистоний)
- Цервикальная дистония ( спастическая кривошея)
- Ларингеальная дистония (спастическая дисфония)
- Дистония точных движений ( писчий спазм, профессиональные дискинезии)
- Дистония стопы
- Другие дистонические синдромы ( идиопатические, симптоматические)

# Сферы применения ботулотоксина в клинической практике невролога

Другие проявления локальной мышечной гиперактивности:

- Гемифациальный спазм, контрактура мимических мышц
- Тремор головы, конечностей, голосовых связок
- Тики
- Миокимии
- Вело-палатинная миоклония
- Тризм
- Бруксизм

А также:

- Эссенциальный гипергидроз
- Сиалорея (например, при БАС)

# Сферы применения ботулотоксина в клинической практике невролога

## Болевые синдромы:

- Миофасциальные болевые синдромы
- Мышечно-тонические синдромы
- Головные боли напряжения с напряжением перикраниальной мускулатуры
- Мигрень
- Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава
- Болезненные мышечные спазмы в шее, плечевом поясе, спине, в том числе посттравматические и спортивные ( например, «теннисный локоть»)

# Препараты ботулотоксина типа А, зарегистрированные в Российской Федерации и имеющие показания к применению в неврологии

- Аботулотоксин А  
(Ботулинический токсин типа А-  
гемагглютинин комплекс), Франция  
500 или 300 Альбумин  
человека - 125 мкг; Лактоза 2,5 мг
- Онаботулотоксин А  
(Ботулинический токсин типа А-  
гемагглютинин комплекс), Ирландия  
100 Альбумин человека 500  
мкг;
- Инкоботулотоксин А (Ботулинический  
токсин типа А), Германия 100 или 50  
Альбумин человека 1000 мкг;  
Сахароза 4,7 мг
- Ботулинический нейротоксин типа А,  
Китай 100 или 50 Желатин  
(бычий) 5 мг; Декстран 25мг; Сахароза 25  
мг
- Токсин ботулинический типа А в  
комплексе с гемагглютинином, Россия  
100 или 50 Желатин –6  
мг; Мальтоза –12 мг



# Хороший профиль безопасности и переносимости

Клиническое применение препаратов ботулотоксина отличается малым числом побочных эффектов в связи со строго локальным действием. Возможные побочные эффекты: местные реакции: 2–5% — микрогематомы (до 7 дней), боль в месте инъекции (до 1 сут). Системные реакции при применении препарата в высокой дозе (более 250 ЕД): общая или местная слабость (в течение 7 дней), падения. При лечении блефароспазма, гемифациального спазма: птоз (15–20%), слезотечение (0.5–1%). При инъекции в обе кивательные мышцы — дисфагия (2–5%).

# Противопоказания

Противопоказания для введения препарата немногочисленны, прежде всего: **миастения**, миастенические и миастеноподобные синдромы (в том числе синдром Ламберта-Итона); гиперчувствительность, инфекции мягких тканей в месте инъекции, беременность, период лактации, детский возраст (до 2 лет).

*Осторожно при заболеваниях с нарушением свертываемости крови!*

# Принципы ботулинотерапии

- ✓ Выбор реальной цели ( принцип SMART)
- ✓ Правильное определение мышц-мишеней
- ✓ Правильное определение доз ботулотоксина
- ✓ Точное технически введение препарата
- ✓ Использование методов контроля:
  - Электромиография
  - Электростимуляция
  - Ультразвук
  - Компьютерная рентгеновская томография

# Дистонии

- Дистония-неритмичные вращательные насильственные движения в различных частях тела с вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз.
- Дистонии относятся к стрессозависимым неврологическим заболеваниям.
- По данным зарубежных авторов (Martin P.R.,1982; M. Jahanshahi 2000) симптомы болезни часто усиливаются проявления болезни под влиянием психического перенапряжения более чем у 80%.

# Клинические рекомендации 2014г, ДИСТОНИИ

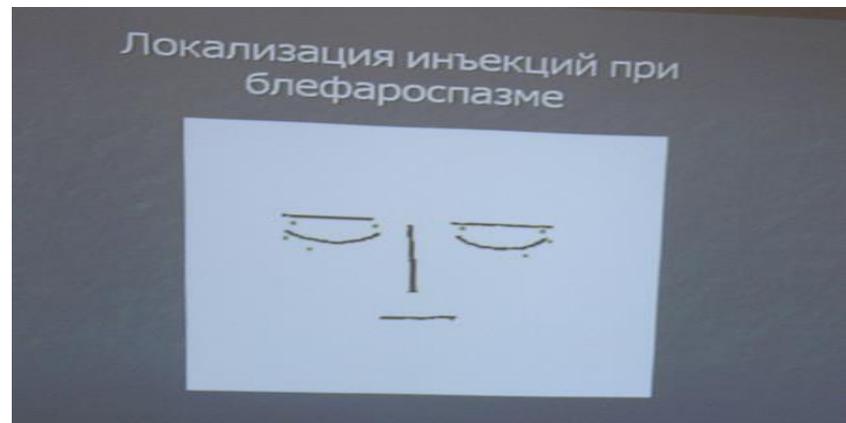
- Согласно рекомендациям EFNS ботулинический токсин типа А рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения фокальных дистоний (блефароспазма, цервикальной дистонии):
  1. Инъекции БТА являются терапией первой линии при первичной краниальной (за исключением оромандибулярной) или цервикальной дистонии (Класс рекомендации А).
  2. БТА эффективен при писчем спазме (Класс рекомендации А) и возможно эффективен при других типах дистонии верхних конечностей, но необходим более тщательный подбор доз из-за часто возникающей мышечной слабости.
  3. БТА вероятно эффективен для аддукторного типа ларингеальной дистонии, но недостаточно данных для подтверждения эффективности при абдукторном типе ларингеальной дистонии и при мышечной тонзионной дисфонии.
  4. Препараты БТА являются безопасными и эффективными при долгосрочных повторных инъекциях, но врачи и пациенты должны знать, что высокие суммарные дозы могут быть опасны, особенно для детей.
  5. Для обеспечения лучшей эффективности и безопасности инъекции БТА рекомендовано проводить под контролем ЭМГ или УЗИ.

# Рассеянный склероз + Дистония (возможные сочетания)

- Блефароспазм
- Оро-мандибулярная дистония
- Цервикальная дистония
- Дистония в стопе

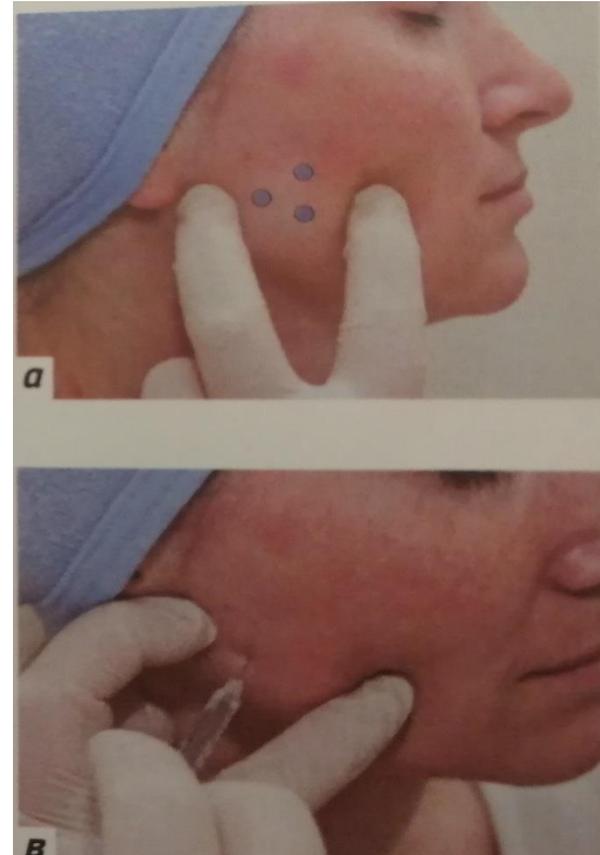
# Блефароспазм

- Распространенность-1,6-30 на 100000
- Чаще у женщин, возраст начала-40-60 лет
- Почти всегда присутствует в обоих глазах
- Характерны корригирующие жесты
- Нередко сочетается с апраксией открывания век
- Точки введения:



# Оромандибулярная дистония

- Чаще - сочетается с блефароспазмом (этап генерализации), редко-изолированно
- Виды:  
закрыточелюстная,  
открыточелюстная,  
девиация и протрузия  
нижней челюсти



# Оромандибулярная дистония



# Цервикальная дистония

- Распространенность-9 случаев на 100000
- Возраст начала 38-43 года
- Этиология: ЧМТ, семейная отягощенность по дистонии и тремору, женский пол. Наследственные варианты: мутации в генах **DYT1,DYT6,DYT7**.

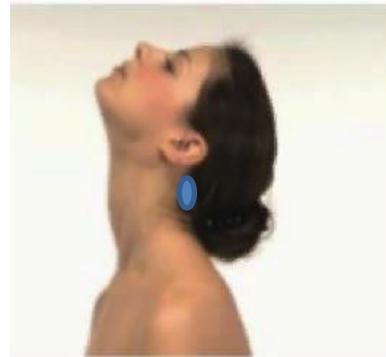
Лечение: БГА, альтернатива: интратекральное введение баклофена, постоянная стимуляция мозга, медикаментозные средства (холинолитики, миорелаксанты, бензодиазепины)



Torticollis



Laterocollis



Retrocollis



Antecollis

# Спастичность

Спастичность-повышение тонуса мышц, возрастающее при напряжении и вызывающее сопротивление при пассивном движении. Спастичность сопровождается мышечной слабостью, спазмами.

# Нормативные документы

## Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности

Клинические рекомендации

МКБ10: I60/I61/I62/I63/I64/I69;  
S01/S06/S09.7/S09.8/S09.9;  
T90.1/T90.5/T90.8/T90.9

2016 (пересмотр каждые 5 лет)

ID *(заполняется организацией, ответственной за размещение КР)*

URL *(заполняется организацией, ответственной за размещение КР)*

Профессиональные ассоциации:

- МООСБТ
- Союз реабилитологов РФ
- Ассоциация нейрохирургов России
- Общество неврологов

ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОЛОГОВ

ПРЕЗИДИУМ

119048 Москва, Ленинский пр., 8, корп. 8

Тел.: 499-2372730, 499-2379058, 499-2389228

Клинические рекомендации по диагностике и  
лечению дистонии

Москва  
2014

# Спастичность изменяет привычный образ жизни, нарушая способность к самообслуживанию, снижая повседневную активность и качество жизни пациентов<sup>1,2</sup>



# Российские Рекомендации по применению препаратов БТА, 2016г.

- **□ Пациентам со спастичностью мышц верхней конечности  $\geq 2$  балла по mAS на любом реабилитационном периоде** рекомендованы локальные инъекции БТА с целью уменьшения степени выраженности спастичности, улучшения пассивной функции конечности, улучшения самообслуживания и снижения болевого синдрома, связанного со спастичностью.
- **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1a) [40, 43].**

# Российские Рекомендации по применению препаратов БТА, 2016г.

- Пациентам со спастичностью мышц нижней конечности  $\geq 2$  балла по mAS в любом реабилитационном периоде рекомендованы локальные инъекции БТА с целью уменьшения степени выраженности спастичности.
- Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1а) [40, 46].
- **3.1.2 Пероральные миорелаксанты**
- Из-за частых побочных эффектов и доказанной большей эффективности БТА, пероральные миорелаксанты не рекомендованы для снижения мышечного тонуса при мультифокальной/фокальной спастичности в качестве терапии первой линии. Сферой применения пероральных миорелаксантов является снижение мышечного тонуса с целью облегчения ухода у пациентов с генерализованной спастичностью, имеющих низкий реабилитационный потенциал [6, 40, 47-49].

# Паттерны спастичности

**Тип I-приведенное,  
ротированное кнутри плечо**



**Тип II-согнутый локоть**

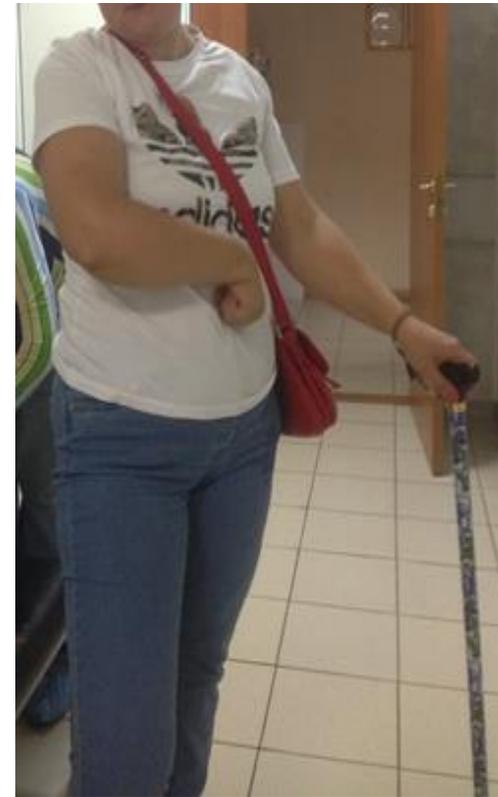


# Паттерны спастичности

Тип III-согнутое запястье



Тип IV-пронированное предплечье



# Паттерн V-разогнутый локоть



Хатькова С.Е., 2012г.

# Рассеянный склероз + Спастика

- Фокальная (в 1 сегменте, например, только кисть) ★
- Сегментарная ( 2 смежных области, например, нижняя часть лица и шея) ★
- Мультифокальная ( разные области, 2 и более, не смежные, например, рука и нога) ★
- Генерализованная (распространенная, более 2 областей, например тетрапарез)
- С выраженной слабостью мышц
- С негрубым парезом мышц ★

# Наиболее частые варианты спастичности при РС

- Гемипарез
- Парипарез
- Тетрапарез
- Снижение силы по 5- бальной шкале:
- 4б, 3б, 2б, 1б

# ВМП. Альтернативы БТА. SynchroMed<sup>®</sup> II Имплантация помпы



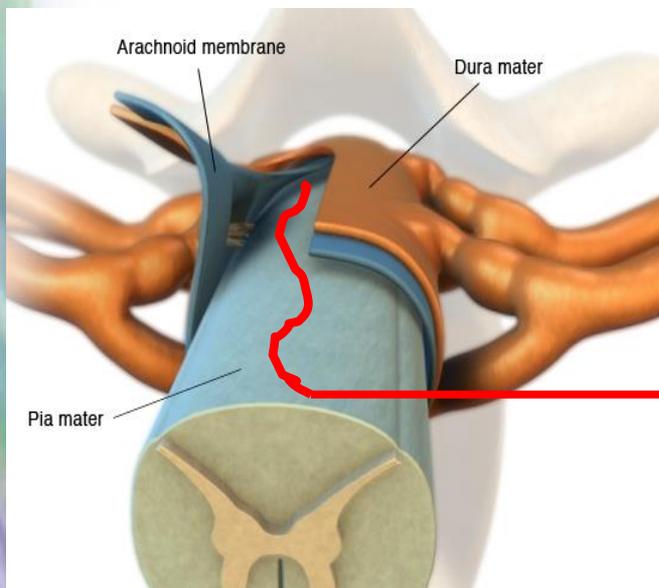
# Общий вид системы

Спинальный сегмент катетера

Помповый сегмент катетера

Насос помпы в подкожной  
клетчатке передней брюшной  
стенки

Th 4-6 –  
верхний  
уровень  
спинального  
конца  
катетера



## Наш опыт. Всего 8 пациентов с РС.

Максимальная длительность наблюдения и лечения-7 лет  
(2 пациента)

- РС+ЦД-3 человека. У 1 ремиссия. 1 в начале лечения, положительный результат есть. 1 хороший эффект на фоне регулярных обкалываний.
- РС+дистония в ногах (на фоне пареза)-5 человек. Дистония хорошо поддается лечению, однако, при выраженном парезе и мультифокальной дистонии клинический эффект может быть неудовлетворительным ( 1 пациентка отказалась от дальнейшего введения из-за возникающей слабости в ногах)
- Перед применением БТА у пациентов с РС нужна особо тщательная оценка всех «за» и «против», так как уменьшение спастичности при сильной слабости может значительно ухудшить передвижение.
- При фокальной и сегментарной спастичности прогноз благоприятный.
- Обязательно! Проведение ЛФК в сочетании с инъекциями БТА.
- Введение БТА должно быть регулярным.
- Возможно применение альтернативных методов. Так, у 1 пациентки установлена баклофеновая помпа.

# Сведения о регистре

- На базе СОКБ под руководством главного внештатного невролога МЗ СО ведется регистр льготополучателей препаратов БТА
- В регистр включаются пациенты-инвалиды, имеющие показания к ботулинотерапии (предварительно определяет невролог из ЛПУ прикрепления или специалист из центра РС) и сохранившие право получать льготные препараты.
- Прием пациентов- по направлению из ЛПУ по месту прикрепления

# Благодарю за внимание

