

Оглавление



Предисловие	6
Сокращения	7
Глава 1. Общие сведения: основы ботулинотерапии	9
Глава 2. Применение БТА в неврологии	90
Глава 3. Применение БТА в офтальмологии	242
Глава 4. Применение БТА в оториноларингологии	247
Глава 5. Применение БТА в урологии	249
Глава 6. Применение БТА в гинекологии	267
Глава 7. Применение БТА в гастроэнтерологии и проктологии	269
Глава 8. Применение БТА в ортопедии и травматологии	274
Глава 9. Применение БТА в стоматологии	293
Глава 10. Применение БТА в косметологии	305
Глава 11. Применение БТА в дерматологии	339
Глава 12. Потенциальные новые показания к применению БТА	353
Глава 13. Методы контроля ботулинотерапии	362
Литература	370
Приложения	390

Глава 2

Применение БТА в неврологии

2.1. Ботулинотерапия двигательных расстройств

2.1.1. Ботулинотерапия дистонии

Дистония — неритмичные вращательные насильственные движения в различных частях тела с вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз. Наряду с дистонической позой и дистоническими движениями к клиническим критериям диагноза относят корригирующие жесты (сенсорные трюки), зеркальные дистонии и двигательную избыточность.

По частоте распространенности дистония занимает 3-е место после эссенциального тремора и болезни Паркинсона. В Европе распространенность первичных дистоний составляет 15,2 случая на 100 000 населения, из них 11,7 случая — фокальные формы. Блефароспазм в общей популяции диагностируется в 5 случаях на 100 000, цервикальная дистония (ЦД) — в 1,2–5,7 на 100 000. Известно, что дистония возникает у 40 % пациентов с болезнью Паркинсона с ранним началом, у 100 % — с прогрессирующим надъядерным параличом и кортикобазальной дегенерацией, у 60 % — с мультисистемной атрофией, у 30 % — с постинсультными парезами, у 5–15 % — с ДЦП; поздняя (тардивная) дистония формируется у 2–20 % пациентов, лечившихся нейролептиками.

Для дистонии характерно наличие корригирующих жестов — специальных сенсорных приемов, которые пациент использует для кратковременного устранения или уменьшения дистонического гиперкинеза (прикосновение рукой к любой точке вовлеченной области или имитация каких-то манипуляций в этой области).

Дистонию могут сопровождать нецеленаправленные мышечные сокращения — двигательная избыточность (преимущественно ЭМГ-признак). При

писчем спазме (ПС) идентифицировано два паттерна патологической мышечной активности:

- 1) ипсилатеральная избыточность (непроизвольное сокращение мышц, примыкающих к вовлеченным в фокальную дистонию);
- 2) контралатеральная избыточность (непроизвольные мышечные сокращения и дистонические позы в здоровой контралатеральной конечности, возникающие во время дистонии в первично вовлеченной конечности).

Возможно возникновение дистонических гиперкинезов или позы при специфических действиях, выполняемых контралатеральной (условно здоровой) конечностью — так называемая зеркальная дистония.

Феномен коконтракции при дистонии — ситуация, когда не происходит реципрокного торможения при мышечной активности, в результате чего мышцы-агонисты и антагонисты сокращаются одновременно.

При изменении характера действия (смене локомоторного стереотипа) возможно кратковременное уменьшение или устранение гиперкинеза — парадоксальные кинезии. К примеру, больные с ПС легко пишут мелом на доске, ротация головы у пациентов с ЦД может уменьшаться или исчезать при беге или вождении машины и т. д.

Течение фокальных дистоний характеризуется наличием спонтанных ремиссий. Чаще, чем при других формах, ремиссии наблюдаются у больных с ЦД (20–30 % случаев), когда симптомы могут полностью исчезать на месяцы и годы даже через несколько лет от начала болезни. При экзацербации ЦД иногда наблюдается феномен инверсии ротации — смена направления насильственного поворота головы. Менее характерны ремиссии для ПС и других фокальных дистоний, однако при ПС также наблюдается феномен инверсии — переход ПС на другую руку.

Эмоциональное и функциональное состояние пациента отчетливо влияет на выраженность дистонии: уменьшение или исчезновение дистонии во сне, утром после пробуждения, усиление дистонии при стрессе, переутомлении.

Дистонические движения могут сопровождаться тремором — экстрапиримидным гиперкинезом, который представляет собой фокальное, переменное по амплитуде, асимметричное, низкочастотное дрожание, часто возникающее на фоне дистонической позы, усиливающееся при попытке больного сопротивляться, но уменьшающееся под действием корригирующих жестов (прикосновение к подбородку, лицу, затылку).

Современные классификации дистонии включают распределение по возрасту, анатомической распространенности, временному рисунку, сочетанию с другими расстройствами движения, этиологии, генетическому дефекту и др. (см. табл. 2.1).

Таблица 2.1. Классификация дистонии

По возрасту начала	Младенческая (до 2 лет) Детская (3–12 лет) Подростковая (13–20 лет) Ранняя взрослая (21–40 лет) Старшая взрослая (> 40 лет)
По анатомическому распределению	Фокальная Сегментарная Гемидистония Мультифокальная Генерализованная
По патологоанатомическому принципу	Без дегенерации «Статическое» повреждение С дегенерацией
По этиологии	Первичная Дистония-плюс Нейродегенеративная Вторичная

Диагноз первичной дистонии устанавливается клинически. Широкий спектр диагностических исследований может потребоваться при установлении причины вторичных дистоний и дистоний в составе нейродегенеративных заболеваний.

К факторам риска дистонии относят травмы головы или лица с потерей сознания, наличие случаев дистонии и постурального тремора в семье, локальная травма, предшествующая заболеваниям глаз, шеи или туловища и дистонии в той же части тела.

Брахиальная дистония — непроизвольные сокращения мышц проксимального отдела верхних конечностей, в результате чего человек совершает насильственные движения (махи руками, заведения их назад, сжатие или скрючивание пальцев).

Спазм может возникнуть во время совершения привычных рабочих операций (работа на станке, игра на музыкальном инструменте, письмо и т. д.). Если болезнь прогрессирует, то дистонические спазмы могут появляться в состоянии покоя и захватывать все большую область проксимальных мышц.

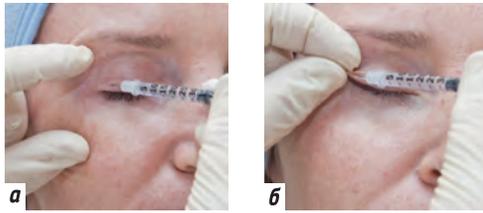


Рис. 2.2. Инъекции в претарзальную порцию круговой мышцы глаза

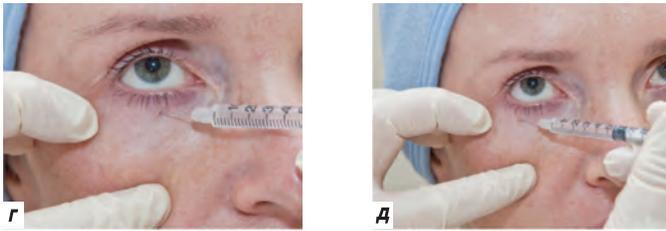


Рис. 2.3. Инъекции в орбитальную порцию круговой мышцы глаза



Рис. 2.4. Инъекции в мышцы межбровья и спинки носа

Глава 8

Применение БТА в ортопедии и травматологии

Артрит (от греч. *árthron* — сустав) — группа суставных заболеваний, имеющих травматическое, инфекционное или дистрофическое происхождение. Боль в суставах, связанная с артритом, обычно сопровождается опухолью вокруг сустава и изменением внешнего вида сустава.

Существует несколько видов артрита. Наиболее распространен остеоартрит — воспалительный артрит, характеризующийся медленным течением и поражением коленного, тазобедренного суставов и суставов кисти. К воспалительным артритам относят ревматоидный артрит, подагру и инфекционный артрит. При ревматоидном артрите, как правило, страдает несколько суставов, подагра часто бывает наследственной и обычно поражает только один сустав (коленный, локтевой).

Клиническая симптоматика остеоартрита включает в себя отечность и изменение структуры сустава, что приводит к появлению боли и потере функции сустава. Подагра характеризуется острой болью в суставе, воспалением и гиперемией сустава. Симптомы ревматоидного артрита представлены опухолью, покраснением, болезненностью и потерей функции, а также повреждением сустава.

Лечение артрита включает прием НПВС, местные процедуры, а также общепринятые внутрисуставные инъекции кортикостероидов, гиалуроновой кислоты и др.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

Об антиноцицептивных эффектах ботулинотерапии сообщается при лечении не только мышечных синдромов, но и артритов. Теоретически предполагается, что БТА действует как антиноцицептивный агент.

Внутрисуставное введение 50–100 ЕД Ботокса® может уменьшить боль в области плечевого сустава и улучшить активные отведение и сгибание плеча

без региональной слабости и других побочных эффектов. Анальгезирующий эффект БТА сохраняется в течение 6–11 нед.

Положительные результаты ботулинотерапии описаны и в случаях рефрактерного к общепринятой терапии артрита коленного сустава и/или боли в области лодыжки, связанной с умеренным и тяжелым ревматоидным и псориатическим артритом. Эффект проявляется в виде уменьшения болевых ощущений и улучшения функции сустава (увеличение объема активных движений), длительность улучшения достигает 12 мес. Инъекции БТА не сопровождаются какими-либо побочными эффектами. При повторных внутрисуставных инъекциях эффективность сохраняется. Сопровождение инъекций УЗИ или методом флюороскопии может быть полезным для более аккуратного введения БТА. Выполнение внутрисуставных инъекций требует соблюдения правил асептики и антисептики.

Полученные результаты предполагают, что инъекции БТА — перспективное лечение артрита с высокой степенью эффективности и безопасности. В настоящее время для расширения доказательной базы ботулинотерапии инициированы двойные слепые исследования эффективности внутрисуставного введения БТА в плечевой и коленный суставы для лечения хронической суставной боли.

Артроз (остеоартроз, деформирующий артроз) — наиболее распространенное дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов. У 22 % женщин и 15 % мужчин старше 50 лет имеются рентгенологические и клинические признаки артроза с выраженным болевым синдромом.

Этиология и патогенез первичных артрозов на сегодня полностью не выяснены. Среди этиологических факторов, способствующих развитию местных проявлений болезни, первое место занимает статическая нагрузка, превышающая функциональные возможности сустава, и механическая микротравматизация.

Выделяют первичные и вторичные формы артрозов. Первичные артрозы, обычно полиартикулярные, начинаются без заметной причины (в возрасте старше 40 лет) в неизменном суставном хряще. Вторичные артрозы развиваются в любом возрасте вследствие травмы, сосудистых нарушений, аномалии статики, артрита, асептического некроза кости, врожденной дисплазии и поражают один или несколько суставов.

В пораженных артрозом суставах уже на ранних этапах дегенеративного процесса наблюдается ограничение подвижности и происходит вовлечение в процесс мышечно-связочного аппарата. Прогрессирование заболевания приводит к тяжелым дегенеративным изменениям в костных структурах суставов и становится причиной стойкой инвалидизации больных.

В мышцу-мишень препарат вводят в одну точку. В сухожилиях точки инъекций распределяют по ближайшим частям прикрепления к костной структуре, а также с учетом капсулы сустава.

ЭМГ- или УЗ-контроль не применяют, т. к. риск развития побочных эффектов минимален.

Возможность применения ботулинотерапии в области капсулы коленного, плечевого, голеностопного, лучезапястного суставов делает инъекции БТА доступными для большинства врачей без опасности развития осложнений.

Местное воздействие БТА, возможность введения в любую доступную мышцу, синовиальную оболочку, хорошая переносимость лечения, безопасность, отсутствие системных побочных эффектов определяют терапевтическую ценность метода у пациентов практически с постоянным болевым синдромом при деформирующих артрозах.

Артроз коленного сустава (рис. 8.1). Дозы БТА (Лантокс) при лечении МФБС в области коленного сустава представлены в табл. 8.1. Инъекции желательно выполнять при согнутом коленном суставе (рис. 8.2).

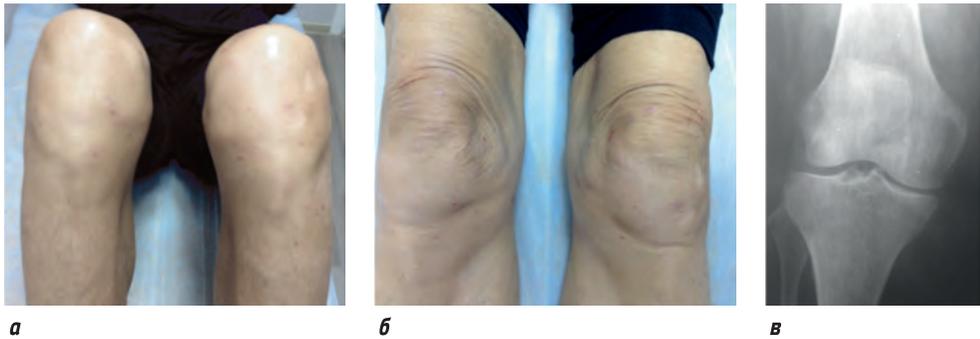


Рис. 8.1. Внешний вид коленных суставов (а, б) и рентгенограмма (в) больной с деформирующим артрозом II степени (фотографии предоставлены Д.А. Красавиной)

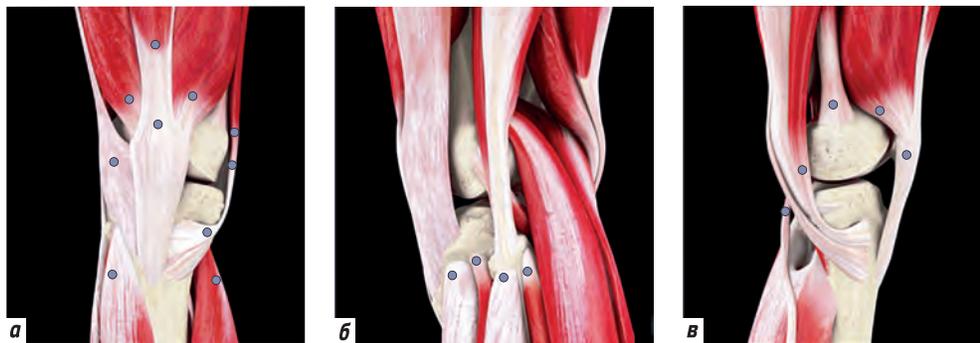


Рис. 8.2. Схемы введения БТА в области коленного сустава

Глава 11

Применение БТА в дерматологии

Акне (*acne vulgaris*; син.: вульгарные угри, угревая болезнь, юношеские угри) — плейоморфное мультифакториальное заболевание, характеризующееся воспалительными процессами в комплексе волосяного фолликула и сальной железы.

Основные факторы акне: гиперплазия и гиперсекреция сальных желез как результат гиперандрогемии, нарушение процессов ороговения в устье фолликула, размножение *Propionibacterium acnes*, перифолликулярное воспаление, генетическая детерминированность.

Угревая болезнь может локализоваться на коже лица (чаще), спины, груди, боковой поверхности плеча в виде различного характера изменений:

- невоспалительные (открытые и закрытые комедоны, атеромы);
- воспалительные (папулы, пустулы, инфильтративные и кистозные элементы);
- поствоспалительные (дисхромии, атрофические, гипертрофические; келоидные рубцы).

Выбор метода *лечения* акне зависит от тяжести заболевания:

- легкая форма акне — пероральные препараты, снижающие секрецию сальных желез (ретинол пальмитат, препараты цинка); средства наружного применения, нормализующие процессы ороговения (топические ретиноиды, противовоспалительные и антибактериальные препараты);
- средняя тяжесть акне — пероральные антибактериальные препараты (тетрациклины, макролиды, клиндамицин; препараты, снижающие секрецию сальных желез, и средства наружного применения; гормональная терапия — по показаниям);
- тяжелая степень акне — пероральные препараты изотретиноина (Роактан, Акнекутан, Сотрет); гормональная терапия — по показаниям.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

Возможные патогенетические обоснования проведения ботулинотерапии у пациентов с вульгарными угрями, основываясь на холинолитическом эффекте БТА:

- *подавление секреции сальных желез.* БТА снижает холинергическое влияние на сальную железу. Контролируемые исследования показали, что гиперандрогенемия способствует увеличению количества ацетилхолиновых рецепторов, а проведение ботулинотерапии приводит к значимому уменьшению экскреции сала (80 %);
- *нормализация процессов миграции кератиноцитов.* Блокада холинорецепторов уменьшает формирование ретенционного гиперкератоза, в развитии которого участвует гиперстимуляция ацетилхолиновых рецепторов, подавляющая миграцию кератиноцитов;
- *противовоспалительное действие* вследствие блокады ряда медиаторов воспаления, в частности субстанции P.

Таким образом, использование БТА возможно при вульгарных угрях в период ремиссии заболевания (противовоспалительный эффект), а также при жирной себорее с целью подавить секрецию сальных желез. При обострении вульгарных угрей на фоне проведения системной и/или антибиотикотерапии инъекции БТА не показаны.

Препараты БТА вводят внутривожно («мезотехника») в зонах гиперсекреции сальных желез (Т-зона — лоб, центральная часть лица, щеки):

Ботокс[®] — 1 ЕД/см² или 0,5 ЕД/0,5 см², не более 6 ЕД на одну зону (лоб или щека); рекомендуемое разведение — 100 ЕД/3–4 мл физиологического раствора;

Диспорт[®] — 2,0–2,5 ЕД/см² или 1–1,5 ЕД/0,5 см², не более 15 ЕД на одну зону (лоб или щека); рекомендуемое разведение — 500 ЕД/10 мл физиологического раствора;

Ксеомин — 1 ЕД/см² или 0,5 ЕД/0,5 см², не более 6–8 ЕД на одну зону (лоб или щека); рекомендуемое разведение — 100 ЕД/3–4 мл физиологического раствора.

Перед инъекциями БТА (за 20–30 мин) возможно проведение топической анестезии (крем ЭМЛА).

Клинический эффект БТА в виде уменьшения сальности кожи, сужения пор, сглаживания атрофических рубцов наблюдается с 14-го дня и сохраняется до 4–5 мес.

Возможные побочные эффекты ботулинотерапии акне могут быть представлены преходящими общими реакциями (головная боль, кожные аллергические реакции, гриппоподобное состояние) или местными проявлениями (болезненность, эритема, экхимозы; птоз бровей или верхнего века при

инъекциях в области лба; сглаживание носогубной складки, асимметрия улыбки, опущение угла рта, опущение верхней губы при инъекциях в области щеки; сухость слизистой носа при инъекциях в области носа; нарушение артикуляции, асимметрия улыбки при инъекциях в области подбородка).

Алопеция очаговая (лат. *alopesia*; син.: облысение, плешивость). Алопеция — патологическое выпадение волос. Причины развития алопеции различны. Выделяют врожденную, преждевременную, себорейную, симптоматическую, рубцовую и гнездную алопецию.

Алопеция гнездная (*a. areata*; син.: алопеция круговая, алопеция очаговая) характеризуется выпадением волос на одном или нескольких округлых резко ограниченных участках кожи.

Провоцирующими факторами развития очаговой алопеции могут быть стрессовые ситуации, физические травмы, инфекции. Отмечается значимость генетической предрасположенности.

Этиопатогенез гнездной алопеции до настоящего времени неясен, однако высказывается предположение об аутоиммунном происхождении. Подтверждением последнего служит обнаружение инфильтратов иммунных клеток вокруг и в волосяных фолликулах, а также восстановление роста волос в результате проведения курса иммуносупрессивной терапии.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

Механизмы терапевтического действия БТА при алопеции связывают с модуляцией уровня нейротрансмиттеров как за счет прямого, так и опосредованного действия через нейроиммунные процессы. Возможно, БТА оказывает влияние на уровень цитокинов, которые блокируют рост волос при алопеции.

В немногочисленных исследованиях эффективности повторных внутрикожных инъекций БТА (по 10 ЕД Ботокса® в каждый очаг) не удалось получить существенных изменений роста волос. Полагают, что при ботулинотерапии очаговой алопеции не следует ожидать заметных результатов, однако целесообразно продолжить исследования в отношении возможностей данного метода лечения алопеции слабой и умеренной степени выраженности.

Витилиго (*vitiligo*; син.: пегая кожа, песь, лейкопатия) — хронический дерматоз, характеризующийся исчезновением пигмента кожи, формированием участков депигментации.

Первичные клинические проявления — бледно-розовые, молочно-белого цвета пятна, которые постепенно увеличиваются, приобретают различную величину,