



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 8

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



репринтное издание

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ
ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Постинсультная спастичность в значительной степени ограничивает двигательные возможности пациентов, затрудняет уход за больными, способствует формированию болевых синдромов. В статье приведены современные представления о патогенезе церебральной спастичности, обсуждаются основные лечебно-реабилитационные мероприятия. Подробно рассматривается возможность использования ботулинического токсина типа А для коррекции повышенного мышечного тонуса у пациентов, перенесших инсульт.

Ключевые слова: постинсультная спастичность, патогенез, лечение, ботулинотерапия

Спастичность, определяемая как скорость-зависимое увеличение сопротивления мышцы при ее пассивном растяжении, является одним из наиболее распространенных двигательных дефектов у пациентов, перенесших инсульт. В течение первого года после инсульта частота встречаемости спастичности составляет от 17 до 43% [1, 2]. Как правило, спастичность сопровождается развитием пареза в соответствующих мышцах, однако строгой взаимосвязи между выраженностью указанных симптомов нет, что делает необходимым отдельно оценивать степень пареза и спастичности, а также их вклад в развитие двигательных нарушений [3]. Восстановление утраченных двигательных функций максимально в течение первых 2–3 мес. с момента инсульта, затем темпы восстановления значительно снижаются [4]. В дальнейшем возможно нарастание спастичности в пораженных конечностях. У перенесших инсульт пациентов спастичность выявлялась через 3 мес. в 19%, а через 12 мес. – в 21–39% случаев, при этом только в руке – в 15%, только в ноге – в 18%, одновременно в руке и ноге – в 67% случаев [5].

Классическим клиническим вариантом спастического пареза после инсульта является гемипарез с формированием позы Вернике – Манна: плечо приведено к туловищу, предплечье согнуто, кисть пронирована и согнута, бедро и голень разогнуты, стопа – в положении подошвенного сгибания. Из-за «удлинения» ноги больной вынужден при ходьбе заносить ее через сторону, описывая полукруг. Данные изменения возникают вследствие повышения тонуса преимущественно в антигравитационных группах мышц. Однако в ряде случаев наблюдаются другие варианты распределения повышенного мышечного тонуса, например гиперпронация предплечья с разгибанием пальцев, причудливые установки кисти и пальцев, повышение тонуса в мышцах-сгибателях ноги, гиперсупинация предплечья и разгибателей кисти [6].

Вопросы патогенеза постинсультной спастичности (ПС) остаются до конца неизученными. Известно, что данный симптомокомплекс является следствием ряда структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе и на уровне периферического нейромоторного

аппарата. Так, при спастичности наряду с активацией корковых зон, участвующих в организации движения и экстрапирамидных путей ствола головного мозга, возникает структурно-функциональная реорганизация сегментарного аппарата спинного мозга [7, 8]. Вследствие нарушения мозгового кровообращения и формирования дефекта вещества головного мозга меняется функциональная активность коры как с пораженной, так и с клинически интактной стороны, происходит формирование новых нейрональных связей, расширяется зона представленности пораженной части тела в моторной и сенсорной коре, при этом возникает дисбаланс между внутрикоровым возбуждением и торможением в сторону преобладания возбуждения [9]. В ответ на указанные изменения происходит активация экстрапирамидных путей ствола головного мозга, которые начинают генерировать спонтанную активность, не связанную с моторной активностью коры [7, 9].

Основными возбуждающими медиаторами нервной системы, участвующими в регуляции мышечного тонуса, являются глутамат и аспартат, воздействующие на N-метил-D-аспартат (NMDA) и другие типы рецепторов. Основным тормозным нейротрансмиттером является гамма-аминомасляная кислота. В спинном мозге ГАМК выполняет функции ингибиторного трансммиттера как на пресинаптических, так и на постсинаптических рецепторах, располагающихся на мембранах мотонейронов и интернейронов. Пресинаптическое торможение, опосредуемое ГАМК-А и ГАМК-В рецепторами, приводит к уменьшению притока афферентных импульсов к мотонейронам и интернейронам. Постсинаптическое торможение через активацию постсинаптических ГАМК-А рецепторов снижает активность как мотонейронов, так и интернейронов, а через активацию ГАМК-В-рецепторов – только активность интернейронов [10]. Установлено, что приблизительно 25% спинальных пресинаптических терминалей являются глицинергическими. На уровне сегментарного аппарата спинного мозга глицин является медиатором рекуррентного и реципрокного торможения. Наряду с этим, глицин может потенцировать действие возбуждающих аминокислот, выполняя функцию нейромодулятора в сложном комплексе глутаматных рецепторов [11]. Определенную роль в реализации

нарушений мышечного тонуса играют также серотонинергические и норадренергические системы ствола головного мозга, которые могут оказывать как возбуждающее, так и тормозное влияние на уровне спинальных нейрональных сетей [10].

Известно, что спастичность не является результатом поражения какой-либо одной нисходящей двигательной системы или дисфункцией одного нейрхимического механизма. Как правило, она возникает вследствие снижения активности нескольких спинальных ингибиторных систем, а также в результате повышения возбудимости некоторых сегментарных образований. В литературе обсуждается функциональное состояние «сегментарных сетей» спинного мозга и их роль в регуляции мышечного тонуса. Образуются новые контакты между нейронами спинного мозга и нисходящими путями головного мозга, что сопровождается повышением рефлекторной возбудимости на сегментарном уровне и формированием «динамических» феноменов спастичности в виде клонусов и синкинезий [12].

Одним из методов оценки функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга является изучение параметров Н-рефлекса, представляющего рефлекторный ответ мышцы на раздражение чувствительных волокон периферического нерва. Установлено, что при спастичности зона вызывания Н-рефлекса значительно расширяется [13]. Вклад рефлекторной возбудимости в увеличение мышечного тонуса достигает максимума между 1 и 3 мес. после перенесенного инсульта. После 3 мес. структурные изменения скелетных мышц усиливают сопротивление, возникающее в мышце при ее растяжении, что, как предполагается, является ведущим механизмом усиления спастичности [8, 13]. Нарушение нейронального контроля скелетных мышц приводит к трансформации их белковой структуры, прежде всего миозинового фенотипа, а также к изменению свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов). В результате в мышце значительно увеличивается доля «быстрых», но легко утомляемых волокон, а ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур [3, 14].

У пациентов с мышечными контрактурами после церебрального инсульта не выявлено связи между увеличенным пассивным сопротивлением растяжению и рефлексом растяжения. Таким образом, увеличение пассивного сопротивления за счет изменения структуры мышц вносит большой вклад в развитие контрактуры, нежели рефлекторная гипервозбудимость. В основе увеличения пассивного сопротивления растяжению могут быть изменения структуры мышечных волокон и/или организации экстрацеллюлярного матрикса, представленного различными белками (коллагены, эластин, фибронектин) [15].

Спастичность различных групп мышц неоднозначно влияет на функциональную активность пациента. Например, спастичность четырехглавой мышцы бедра в условиях пареза может способствовать поддержанию вертикальной позы за счет сохранения опорной функции ноги. В то же время спастичность мышц кисти всегда

ограничивает ее функциональные возможности. В целом постинсультная спастичность оказывает негативное влияние на двигательную активность пациента. Помимо непосредственного ухудшения двигательных функций, спастичность может способствовать развитию постинсультного болевого синдрома в области плеча, распространенность которого варьирует от 16% в раннем восстановительном периоде до 36% в позднем восстановительном периоде [16].

Клинически спастичность выявляется при исследовании пассивных движений в конечности как повышенное сопротивление мышцы в ответ на ее быстрое растяжение. Влияние ПС на качество жизни пациента исследуется индивидуально по нескольким параметрам. Прежде всего, определяется степень спастичности в покое, для чего используется модифицированная шкала Эшуорта, недостатком которой является высокая доля субъективности при оценке врачом параметров спастичности. Кроме того, оценивается функциональное состояние конечности при движениях, а также наличие сопутствующих спастичности симптомов, таких как боли, патологические синкинезии. Клиническая симптоматика при ПС должна оцениваться как врачом, так и пациентом, а также лицами, ухаживающими за больным. С учетом всех перечисленных факторов разрабатывается план лечебно-реабилитационных мероприятий для конкретного пациента. Лечение мышечной спастичности требует комплексного и этапного подхода, являясь в настоящее время мультидисциплинарной проблемой. Задачами нейрореабилитации при ПС являются: улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных мышечных спазмов, облегчение ухода за пациентом, устранение косметического дефекта.

Спектр лечебных мероприятий при постинсультной спастичности велик, однако эффективность их порой недостаточна. Возможно, это связано с поздним началом лечения, после развития структурных изменений скелетных мышц, поддерживающих и усугубляющих спастичность. Однако необходимо учитывать и то, что повышенный мышечный тонус нередко облегчает стояние и ходьбу у больных, перенесших инсульт, при этом пациенты со значительно выраженным гемипарезом могут достигать существенной функциональной независимости. Чем меньше степень пареза в конечности, тем больше вероятность, что адекватная терапия спастичности улучшит двигательные функции.

Такие методы, как лечебная гимнастика и физиотерапия, наиболее эффективны в раннюю фазу возникновения спастичности и направлены на активацию естественных процессов восстановления [17]. Широко используются лечение положением, тепловые процедуры, ультразвук, фонофорез, чрескожная электростимуляция нервов, транскраниальная магнитная стимуляция, применение ортопедических аппаратов. К сожалению, положительный эффект нелекарственных методов носит непродолжительный характер. С целью уменьшения спастичности и улучшения функции пораженных конечностей возможно использование аппаратов электростимуляции для пост-

янного применения. В настоящее время в клинической практике используются приборы для электростимуляции во время ходьбы, способствующие улучшению трофики мышц, коррекции мышечного тонуса, восстановлению двигательного стереотипа [18]. Популярная в нашей стране иглорефлексотерапия не доказала своей эффективности в контролируемых исследованиях [19].

В лечении спастичности используются лекарственные препараты, модифицирующие супраспинальные и/или спинальные ингибиторные влияния на тонический рефлекс, или собственно рефлекторный путь. Наиболее широко используются миорелаксанты – тизанидин, баклофен, диазепам, толперизон. Их лечебный эффект обусловлен тормозным воздействием на спинальные интернейроны и стволовые центры, участвующие в регуляции мышечного тонуса. К побочным действиям миорелаксантов центрального действия относится седативный и гипотензивный эффект, нередко ограничивающий применение данных препаратов в клинической практике [20–22].

В случаях когда мышечный спазм носит преимущественно локальный характер, более оправданно использование ботулинического токсина, доказавшего свою эффективность в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [23–25]. Наиболее хорошо изученным препаратом этой группы является Ботокс®. Его действие при внутримышечном введении вызвано блокированием нервно-мышечной передачи, обусловленным подавлением высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель. В России применяется ботулотоксин типа А, блокирующий транспортный белок ацетилхолина SNAP 25. Выделение трофических факторов в пресинаптическом окончании при этом не нарушается, и не возникает атрофии 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 [26]. Проведенные исследования показали, что ботулотоксин типа А (Ботокс®) 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 терминали чувствительных волокон различных модальностей, способствуя уменьшению афферентного потока к спинному мозгу, что приводит к снижению возбудимости спинальных интернейронов. Ботулотоксин не оказывает прямого нейрорхимического воздействия на структуры ЦНС, т. к. не проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффект от введения ботулинического токсина типа А сохраняется в среднем 2–6 мес. [27]. Определены оптимальные дозировки ботулотоксина для различных мышц, формирующих спастический симптомокомплекс.

Анализ проведенных контролируемых исследований свидетельствует об эффективности ботулотоксина типа А

(Ботокс®) в комплексной терапии постинсультной спастичности верхней и нижней конечности. По мнению большинства авторов, наибольшая эффективность препарата отмечается при его использовании в ранние сроки реабилитации (до 3 мес.) после церебрального инсульта с целью предупреждения развития спастичности. Анализ результатов лечения показал, что оптимальным является использование ботулинотерапии в комплексе реабилитационных мероприятий, обеспечивающих восстановление навыков самообслуживания и препятствующих развитию контрактур [28–30].

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного проспективного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с открытой фазой BEST (Botox Economic Spasticity Trial) [31]. В исследование было включено 273 пациента с постинсультной спастичностью в руке и/или в ноге. Период наблюдения составил 52 нед., из них 22–34 нед. продолжалась двойная слепая фаза лечения, затем следовала открытая фаза. В течение двойной слепой стадии исследования пациенты после рандомизации получали либо ботулотоксин типа А, либо плацебо в сочетании со стандартным лечением. В дальнейшем, в период открытой фазы исследования, все пациенты могли получать ботулотоксин типа А. Количество больных, у которых отмечалось уменьшение спастичности в сочетании с увеличением объема пассивных движений в пораженных конечностях, было достоверно выше в группе ботулинотерапии. Установлено также, что в группе пациентов, получавших ботулинический токсин типа А, достоверно чаще, чем в группе плацебо, отмечалось восстановление основных навыков самообслуживания (умывание, одевание, прием пищи и т. п.). Вероятность восстановления важнейших повседневных навыков была обратно пропорциональна времени, прошедшему от момента развития инсульта. В то же время результаты исследования показали, что даже отсроченная ботулинотерапия может повысить эффективность лечения. В целом результаты исследования BEST подтвердили эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А у пациентов с постинсультной спастичностью. Частота возникновения нежелательных эффектов (локальная мышечная слабость, болезненность мышц) уменьшалась при повторных введениях Ботокса.

На сегодняшний день при неэффективности вышеперечисленных методов лечения спастичности используются хирургические методы коррекции с целью уменьшения афферентных сигналов к ЦНС, эфферентных сигналов к скелетным мышцам, а также устранения мышечных контрактур. Оперативное вмешательство возможно на разных уровнях – головном мозге, спинном мозге, периферических нервах и мышцах. У пациентов с ПС хирургическое лечение проводится редко, однако при развитии контрактур оперативное вмешательство на мышцах или сухожилиях нередко является единственным методом коррекции спастичности [32].

Установлено, что наиболее резистентен к лечению биомеханический компонент спастичности, поэтому вопрос о назначении специальной антиспастической терапии, в т. ч. ботулинотерапии, должен быть решен как можно раньше, до развития выраженных структурно-функциональных изменений скелетных мышц. Многочисленные контролируемые исследования доказали целесообразность при-

менения ботулинического токсина типа А в комплексной терапии постинсультной спастичности. Использование ботулотоксина в сочетании с нелекарственными методами лечения, такими как лечебная гимнастика, массаж, электромиостимуляция, значительно повышает эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных, перенесших инсульт.



ЛИТЕРАТУРА

- Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke*, 2012, 43(1): 3132-3136.
- Ryu J, Lee J, Lee S et al. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. *Top Stroke Rehabil*, 2010, 17: 380-8.
- O'Dwyer N.J., Ada L., Neilson P.D. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain*, 1996, 119: 1737-1749.
- Pantano P, Formisano R, Ricci M et al. Motor recovery after stroke. Morphological and functional brain alterations. *Brain*, 1996, 119: 1849-1857.
- Sommerfeld D, Eek E, Svensson A. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*, 2004, 35: 134-9.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Спастичность как проблема двигательной реабилитации: роль миорелаксантов. *Неврология и ревматология*, 2014, 1: 56-59.
- Blicher JU, Jakobsen J, Andersen G et al. Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study. *Neurorehabil. Neural Repair.*, 2009, 23: 486-493.
- Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*, 2005, 31: 535-551.
- Lotze M, Markert J, Sauseng P et al. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neuroscience*, 2006, 26: 6096-6102.
- Завалишин И.А., Бархатова В.П. Спастичность. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1997, 97(3): 68-70.
- Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Спастический синдром в неврологии. Возможности толперизона (Мидокалма) в терапии спастических проявлений нейроваскулярных синдромов. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2009, 3: 39-44.
- Milano I. Clinical and neurophysiological correlations of spasticity. *Funct Neurol*, 1999, 14: 193-201.
- Huang CY, Wang CH, Hwang IS. Characterization of the mechanical and neural components of spastic hypertonia with modified H reflex. *J Electromyogr Kinesiol.*, 2006, 16: 384-391.
- Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Яхно Н.Н., и др. Изменения скелетных мышц при постинсультной спастичности. *Неврологический журнал*, 2011, 4: 19-26.
- Chardon MK, Suresh NL, Rymer WZ. An evaluation of passive properties of spastic muscles in hemiparetic stroke survivors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 2010: 2993-2996.
- Ситнова М.А., Есин О.Р., Ресин Р.Г. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения. *Практическая медицина*, 2014, 2: 53-57.
- Matsumoto S, Kawahira K, Etoh S et al. Short-term effects of thermotherapy for spasticity on tibial nerve F-waves in post-stroke patients. *Int. J. Biometeorol.*, 2006, 50(4): 243-250.
- Thrasher TA, Popovic MR. Functional electrical stimulation of walking: function, exercise and rehabilitation. *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2008, 51: 452-460.
- Fink M, Rollnik JD, Bijak M et al. Needle acupuncture in chronic poststroke leg spasticity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004, 85(4): 667-672.
- Mohammad Y, Zahra G, Hanieh M et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iranian journal of neurology*, 2013, 12(2): 47-50.
- Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. *European journal of physiology and rehabilitation medicine*, 2010, 46(3): 401-410.
- Yazdchi M, Ghasemi Z, Moshayedi H et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iranian journal of neurology*, 2013, 12(2): 47-50.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*, 1995, 45: 712-717.
- Rashear AB, Gordon MF, Elovic E et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347: 395-400.
- Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007, 78: 845-848.
- 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.
- Парфенов В.А. Применение ботулинического токсина при постинсультной спастичности. *Клиническая геронтология*, 2001, 7(3-4): 46-49.
- Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of Botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*, 2000, 31: 2402-2406.
- Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxin. *Turk J Med Rehab*, 2007, 53(Suppl 2): 6-12.
- Хатькова С.Е. Использование ботулотоксина (ботокс) при лечении больных с постинсультной спастичностью. *Журн. неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*, 2009, 109(6): 87-90.
- Ward AB, Wissel J, Borg J et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: The Botox Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med*, 2014, 46: 504-513.
- Barnes MR. Management of spasticity. *Age and Ageing*, 1998, 27: 239-245.

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании Аллерган

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению **Ботокс® – П N 011936/01, Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд**

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4. по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ботокс®

Комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР П N 011936/01

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 ЕД

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Блефароспазм. Гемифациальный спазм. Цервикальная дистония (спастическая кривошея), фокальная спастичность: ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении; запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт; голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт. Страбизм (косоглазие). Дисфункция мочевого пузыря: идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии; недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцервикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза. Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости. Временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Правила приготовления и хранения раствора для инъекций. Восстановление препарата Ботокс® производят только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Восстановленный Ботокс® может храниться в холодильнике при температуре 2–8 °С в течение 24 часов в оригинальном флаконе. На этикетке необходимо записать дату и время разведения. **Единицы действия ботулинического токсина в различных препаратах не взаимозаменяемы. Рекомендованные дозы, выраженные в единицах действия для препарата Ботокс®, отличаются от таковых у других препаратов ботулинического токсина. Применение у пожилых пациентов.** Рекомендовано использование наименьшей эффективной дозы при наибольшем клинически допустимом интервале между введениями. При лечении пожилых пациентов с отягощенным анамнезом и сопутствующей терапией необходима осторожность.

Применение у детей. Ботокс® для лечения по каждому из показаний к применению не исследовался у детей и подростков в возрасте меньше, чем указано для данного показания: ДЦП – 2 года; блефароспазм, гемифациальный спазм – 12 лет, цервикальная дистония – 12 лет, спастичность верхней и нижней конечности после инсульта – 18 лет, хроническая мигрень – 18 лет, идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря и нейрогенная гиперактивность детрузора – 18 лет.

Инъекции препарата Ботокс® должен осуществлять квалифицированный врач, прошедший курс специальной подготовки и получивший разрешение фирмы-производителя. Допускается проведение инъекций амбулаторно в условиях процедурного кабинета. Доза препарата Ботокс® и точки для инъекций определяются индивидуально у каждого пациента в соответствии с выраженностью и локализацией мышечной гиперактивности. В некоторых случаях для более точного установления локализации патологического процесса используется электромиография (ЭМГ).

Лечение блефароспазма и гемифациального спазма: начальная доза составляет 1,25–2,5 ЕД препарата в каждую точку введения. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны. При лечении блефароспазма суммарная доза препарата Ботокс® за 12 недель не должна превышать 100 ЕД.

Лечение цервикальной дистонии (спастической кривошеи): доза, вводимая в каждую точку, не должна быть более 50 ЕД. В грудинно-ключично-сосцевидную мышцу вводят не более 100 ЕД препарата. Для уменьшения риска дисфагии не рекомендуется двухстороннее введение препарата в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу. Суммарная доза препарата во время первой процедуры не должна превышать 200 ЕД, при последующих курсах дозу корректируют с учетом ответа на начальное лечение. При любом разовом введении не следует превышать общую дозу 300 ЕД. Безопасность и эффективность препарата Ботокс® в лечении спастической кривошеи у детей (в возрасте до 12 лет) не продемонстрированы.

Лечение фокальной спастичности у детей с ДЦП: при гемиплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность. При диплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. Общая доза не должна превышать 200 ЕД.

Лечение фокальной спастичности запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт: в клинических исследованиях на один курс лечения использовали дозы от 200 до 240 ЕД, распределенные между выбранными мышцами. У больных с фокальной спастичностью Ботокс® используется в комбинации со стандартной схемой лечения. Препарат не предназначен для использования в качестве замены этих методов лечения.

Лечение фокальной спастичности голеностопа у пациентов, перенесших инсульт. Рекомендованная терапевтическая доза при спастичности нижней конечности, затрагивающей голеностопную область составляет 300 ЕД, распределенных на три мышцы. При условии, что врач сочтет целесообразным, повторная процедура должна быть проведена, когда уменьшится клинический эффект от предыдущей инъекции, но не ранее чем через 12 недель после нее.

Лечение страбизма (косоглазия): максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД.

Дисфункция мочевого пузыря: На момент лечения необходимо исключить инфекцию мочевыводящих путей. Профилактическая антибактериальная терапия назначается в течение 1–3 дней перед лечением, в день лечения и в течение 1–3 дней после лечения. Рекомендуется прекратить прием дезагрегантных препаратов не менее чем за 3 дня до инъекции Пациентам, получающим антикоагулянты, необходимы соответствующие мероприятия по снижению риска кровотечения. Введение препарата Ботокс® для лечения недержания мочи должны проводить только врачи, имеющие опыт диагностики и лечения дисфункций мочевого пузыря (например, урологи или урогинекологи). **Гиперактивность мочевого пузыря:** рекомендуемая доза препарата Ботокс® составляет 100 ЕД в виде 0,5 мл (5 ЕД) инъекций в 20 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (100 ЕД/10 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочепузырного треугольника и дна мочевого пузыря.

Лечение недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора: рекомендованная доза препарата Ботокс® составляет 200 ЕД, при этом вводят по 1 мл (около 6,7 ЕД) в 30 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (200 ЕД/30 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочепузырного треугольника и дна мочевого пузыря.

Лечение хронической мигрени: рекомендованная доза составляет 155–195 ЕД. Препарат вводится внутримышечно с помощью иглы 30G длиной 12,7 мм по 0,1 мл (5 ЕД) в 31–39 точек. Инъекции должны распределяться между 7 определенными мышечными областями головы/шеи. Рекомендованная частота повторных инъекций – каждые 12 недель.

Побочное действие. Нежелательные реакции (частота для каждой нозологии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$): **Блефароспазм/гемифациальный спазм:** *очень часто* – блефароптоз; *часто* – точечный кератит, лагофтальм, сухость в глазах, фотофобия и повышенное слезоотделение, раздражение глаз, раздражение и отек кожи лица, экхимозы; *нечасто* – кератит, эктропион (выворот века), диплопия, энтропион (заворот века), ухудшение и снижение остроты зрения; *редко* – отек века. **Цервикальная дистония (спастическая кривошея):** *очень часто* – дисфагия, мышечная слабость, боль в месте введения; *часто* – ринит и инфекции верхних дыхательных путей, головокружение, гипертонус, гипостезия, сомноленция и головная боль, сухость во рту и тошнота, скованность и болезненность движений, астения, гриппоподобный синдром, общее недомогание. **Фокальная спастичность у детей с ДЦП:** *очень часто* – вирусные инфекции и инфекционный отит, *часто* – сомноленция, нарушения походки и парестезии, сыпь, миалгия, мышечная слабость и боли в конечностях, недержание мочи при напряжении, падения, недомогание, боль в месте инъекции и астения. **Фокальная спастичность запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт:** *часто* – гипертонус, экхимозы и пурпура, боли в конечностях и мышечная слабость, боль в месте инъекции, лихорадка, гриппоподобный синдром, кровоизлияние в месте инъекции и раздражение кожи в месте инъекции. **Фокальная спастичность голенистопа у пациентов перенесших инсульт:** *часто* – высыпания, атралгия, костно-мышечная скованность, периферические отеки. **Страбизм:** *очень часто* – птоз, нарушения движения глазного яблока. **Гиперактивность мочевого пузыря:** *очень часто* – инфекция мочевыводящих путей, дизурия; *часто* – бактериурия, задержка мочеиспускания, увеличенный остаточный объем мочи, поллакиурия, лейкоцитурия. **Нейрогенная гиперактивность детрузора:** *очень часто* – инфекции мочевыводящих путей, задержка мочи; *часто* – бессонница, запор, мышечная слабость, спазмы в мышцах, гематурия, дизурия, дивертикул мочевого пузыря, утомляемость, нарушения походки, автономная дисрефлексия, падение. **Хроническая мигрень:** *часто* – головная боль, мигрень, парез мимических мышц, блефароптоз, зуд, сыпь, боль в шее, миалгия, костно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, напряженность мышц и мышечная слабость, боль в месте инъекции.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ общие: гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата; воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций); острая фаза инфекционных заболеваний; беременность и лактация. Блефароспазм и коррекция морщин верхней трети лица: выраженный гравитационный птоз тканей лица; выраженные «грыжи» в области верхних и нижних век. Дисфункция мочевого пузыря: инфекция мочевыводящих путей на момент лечения; острая задержка мочи на момент лечения в отсутствие стандартной катетеризации; отказ/не способность пациента пройти при необходимости катетеризацию мочевого пузыря после лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Теоретически, эффект ботулинического токсина может усиливаться при одновременном применении с антибиотиками группы аминогликозидов или спектиномицином, а также с другими лекарственными средствами, влияющими на нейромускульную передачу. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Симптомы передозировки проявляются через некоторое время после инъекции. При случайном введении или проглатывании препарата Ботокс[®], больной должен находиться под медицинским наблюдением в течение нескольких дней для выявления клинических проявлений и симптомов общей слабости или паралича мышц. Чрезмерные дозы могут вызвать локальный или дистанционный, генерализованный и глубокий нейромускульный паралич. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Ботокс[®] применяется в специализированных медицинских учреждениях. Препарат хранится в отдельной закрытой маркированной коробке в холодильнике. Следует оценить соотношение риска и пользы для конкретного пациента, прежде чем приступать к лечению препаратом Ботокс[®]. Следует применять с крайней осторожностью и под постоянным контролем у пациентов, имеющих субклинические или клинические признаки нарушения нервно-мышечной передачи, например при миастении gravis или синдроме Ламберта-Итона, у больных периферическими моторными нейропатическими заболеваниями (например, боковым амиотрофическим склерозом или моторной нейропатией), а также у пациентов с сопутствующей неврологической патологией. Перед инъекцией препарата Ботокс[®] необходимо уточнить анатомию соответствующих областей и любые изменения анатомии в результате предшествовавших операций; следует избегать инъекций в легко повреждаемые анатомические структуры. Серьезные побочные реакции, в том числе со смертельным исходом, отмечались у пациентов, которым Ботокс[®] вводился по неутвержденным показаниям – инъекции препарата непосредственно в слюнные железы, оро-лингво-фарингеальную область, пищевод и желудок. У некоторых пациентов была предшествующая дисфагия или выраженная слабость. О развитии серьезных и/или немедленных реакций гиперчувствительности на фоне применения препарата Ботокс[®], таких как анафилаксия, сывороточная болезнь, крапивница, отек мягких тканей или диспноэ сообщалось нечасто. Реакции были зарегистрированы как в случаях монотерапии препаратом Ботокс[®], так и при применении его в сочетании с другими препаратами, способными вызвать подобные симптомы. В случае развития таких реакций дальнейшее введение препарата Ботокс[®] должно быть прекращено и немедленно начата соответствующая медикаментозная терапия, в частности эпинефрином. Как и при любых инъекциях могут наблюдаться осложнения, связанные с процедурой. Инъекции могут приводить к локальным инфекциям, болезненности, воспалению, парестезии, гипестезии, повышенной чувствительности, отеку, эритеме, кровотечениям/гематомам. Связанная с инъекцией боль и/или тревога могут приводить к вазовагальным реакциям: обморокам, гипотензии и др. Необходимо соблюдать осторожность при слабости или атрофии мышц, в которые планируется введение препарата.

Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами. Ботокс[®] способен приводить к астении, мышечной слабости, головокружению и расстройствам зрения. В случае развития таких симптомов может создаваться опасность при управлении автомобилем или работе с движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА По 100 ЕД во флаконе.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ Препарат транспортируется и хранится при температуре 2–8 °С или в морозильной камере при температуре минус 5 °С и ниже в закрытых, опечатанных и маркированных емкостях в местах, не доступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ 3 года. Препарат нельзя использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Мейо, Ирландия, Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ireland

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу:

ООО «Аллерган СНГ С.А.РЛ.», Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com

Перед использованием препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по медицинскому применению.

**Свобода движения
 Жизнь без боли
 Уверенность в результате**



Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости



Дисфункция мочевого пузыря недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцервикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза



Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии



Цервикальная дистония (спастическая кривошея)



Фокальная спастичность запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом

1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голеностопа

Ботокс® – П N 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айэрлэнд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный)

по факсу: 8-800-250-98-26

по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com