

Оглавление



Предисловие	6
Сокращения	7
Глава 1. Общие сведения: основы ботулинотерапии	9
Глава 2. Применение БТА в неврологии	96
Глава 3. Применение БТА в офтальмологии	249
Глава 4. Применение БТА в оториноларингологии	254
Глава 5. Применение БТА в урологии	256
Глава 6. Применение БТА в гинекологии	274
Глава 7. Применение БТА в гастроэнтерологии и проктологии	276
Глава 8. Применение БТА в ортопедии и травматологии	281
Глава 9. Применение БТА в стоматологии	300
Глава 10. Применение БТА в косметологии	312
Глава 11. Применение БТА в дерматологии	346
Глава 12. Потенциальные новые показания к применению БТА	359
Глава 13. Методы контроля ботулинотерапии	368
Литература	376
Приложения	396

Глава 1

Общие сведения: основы ботулинотерапии

Агонисты ботулинического токсина (БТ) — препараты, обладающие антихолинергическим или холинолитическим свойством. По способности подавлять мускариноподобное (М) или никотиноподобное (Н) действие ацетилхолина холинолитические средства подразделяют на М- и Н-холинолитики (*cholinolytica*; холин + греч. *lyticos* — способный растворять, ослабляющий).

М-холинолитики — противоязвенные препараты, блокирующие М-холинорецепторы на уровне интрамуральных ганглиев и таким образом тормозящие стимулирующее влияние блуждающего нерва на секрецию соляной кислоты и пепсина, не оказывая ингибирующего воздействия на М-холинорецепторы слюнных желез, сердца и других органов.

Н-холинолитики — группа химических веществ, воздействующая на никотиновые рецепторы преимущественно постсинаптической мембраны, синапсов, расположенных в скелетных мышцах, клетках вегетативных ганглиев, ткани мозгового слоя надпочечников и синокаротидной зоны. В зависимости от преимущественного воздействия на один из типов Н-холинорецепторов выделяют:

- ганглиоблокаторы, действующие преимущественно на никотинчувствительные рецепторы постсинаптической мембраны синапсов вегетативных (симпатических и парасимпатических) ганглиев;
- миорелаксанты — лекарственные средства, снижающие тонус скелетной мускулатуры с уменьшением двигательной активности.

Назначение антихолинергических лекарственных средств вместе с препаратами БТ может способствовать усилению миорелаксирующего эффекта ботулинотерапии и развитию соответствующих нежелательных явлений. Среди постинъекционных (период 3–4 мес. после инъекции БТ) рекомендаций отмечают необходимость снижения дозы миорелаксантов, применяемых с целью наркоза при хирургических вмешательствах, на 50 %.

К агонистам БТ также можно отнести аминогликозиды, ухудшающие нервно-мышечную передачу (см. *Антибиотики-аминогликозиды*).

Максимальная аффинность БТА наблюдается именно к FGFR3. Отмечено, что нейроны с повышенной экспрессией FGFR3 отличаются максимальной чувствительностью к БТА. Антитела к FGFR3 блокируют его связывание с токсином, традиционные лиганды этого рецептора (FGF1, FGF2 и FGF9) путем конкурентного взаимодействия с рецептором ослабляют его связывание с БТА. Предполагается, что SV2C способствует образованию прочного комплекса БТА–рецептор с последующим фосфорилированием рецептора, что не наблюдается при его связывании с факторами роста фибробластов.

Аллодиния (от греч. ἄλλος — другой, οδυνη — боль) — боль вследствие воздействия раздражителей, обычно ее не вызывающих. Термические или механические повреждения часто приводят к аллодинии в месте повреждения. Аллодинию следует отличать от гипералгезии, т. е. повышенной болевой чувствительности на раздражители, обычно вызывающие боль.

Анатоксин (*токсоид*) (от греч. ана- — обратно, toxikón — яд) — безвредное производное токсина, сохранившее его антигенные и иммуногенные свойства. Анатоксин получают, обезвреживая токсин формалином при температуре 37–40 °С. Пригодный для иммунизации людей анатоксин впервые был получен в 1923 г. французским иммунологом Г. Рамоном. Для профилактики заболевания столбняком и дифтерией применяют столбнячный и дифтерийный анатоксины. Получены и находят применение для специфической профилактики и лечения стафилококковый, ботулинический и дизентерийный анатоксины. Анатоксины используют и для иммунизации лошадей с целью получить от них лечебные анитоксиновые сыворотки (противоботулиническую, противостолбнячную, противодифтерийную).

Анафилаксия (от греч. ана- — вновь, ἀφυλαξία — беззащитность) — патологический процесс, развивающийся у человека при введении в организм, обычно минуя пищеварительный тракт, чужеродных веществ, чаще белковой природы — антигенов (анафилактогенов). Анафилаксия является одной из форм аллергии.

Анафилактический шок. Шок (от фр. *choc* — (буквально) толчок, удар) — остроразвивающееся и угрожающее жизни состояние, которое наступает в результате какого-либо чрезмерного воздействия и характеризуется прогрессирующим нарушением деятельности всех физиологических систем организма. Шок может быть обусловлен травмой, ожогом, операцией (травматический, ожоговый, операционный шок), переливанием

содержащих эти токсины (чаще овощные, рыбные, мясные, грибные консервы). Токсины могут проникнуть в организм не только через пищеварительный тракт, но и через дыхательные пути или травмированные ткани (раневой ботулизм). Известен также ботулизм новорожденных. Ботулизм человека вызывают главным образом типы ботулинического токсина А, В, Е и (редко) F. Типы С и D проявляют токсичность только у животных.

Ботулинические токсины — токсины природного происхождения, продуцируемые бактериями *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* и *Clostridium baratii*. Из восьми (А, В, С₁, С₂, D, Е, F, G) серологически различных типов БТ семь (А, В, С₁, D, Е, F, G) обладают тропностью к нервной системе и поэтому называются нейротоксинами. Все серотипы — металлопротеиназы, блокирующие освобождение ацетилхолина из нервных терминалей. БТА — наиболее активный нейротоксин и самый сильный из известных человечеству ядов. Ботулинические нейротоксины продуцируются бактерией как белковые комплексы, содержащие нейротоксин в виде единой полипептидной цепочки, не обладающей токсическим свойством, и ряд ассоциированных не-токсиновых белков. Под влиянием эндопептидаз полипептидная цепочка расщепляется на легкую (50 кДа) и тяжелую (100 кДа) цепи, объединенные дисульфидной связью (рис. 1.2). Таким образом, собственно токсин образуется в процессе посттрансляционной модификации белка. Тяжелая цепь БТ имеет высокое сродство к специфическим акцепторам на пресинаптической мембране холинэргических терминалей мотонейронов, участвуя в этапе связывания БТ с выбранной мишенью. Легкая цепь обладает цинк-зависимой протеазной активностью и в цитоплазме нейронов разрушает один из транспортных белков (SNAP-25), осуществляющих экзоцитоз ацетилхолина, что делает невозможным высвобождение этого медиатора в синаптическую щель, прерывает нервно-мышечную передачу и приводит к состоянию обратимой локальной миорелаксации.

В клинической практике используются только два типа ботулинического нейротоксина (А и В). БТА генотипически неоднороден. Известно четыре его подтипа: А1, А2, А3, А4.

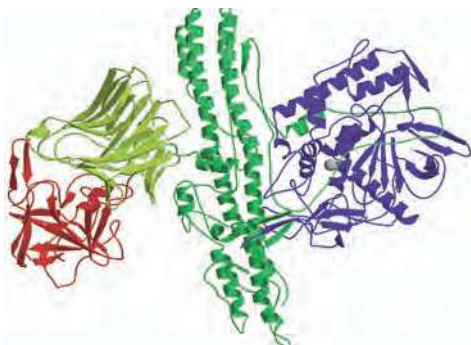


Рис. 1.2. Кристаллическая структура нейротоксина: связывающий домен (тяжелая цепь, 100 кДа), домен транслокации и каталитический домен (легкая цепь, 50 кДа) [Lacy D.B. et al., 1998]

Окончание табл. 1.4

Мышца	Рекомендованный диапазон доз для мышцы (ЕД)	Количество точек для инъекции в одну мышцу
Дистальные мышцы		
Задняя большеберцовая мышца (<i>m. tibialis posterior</i>)	100–250	1–3
Длинный сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum longus</i>)	50–200	1–2
Короткий сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum brevis</i>)	50–200	1–2
Длинный сгибатель большого пальца (<i>m. flexor hallucis longus</i>)	50–200	1–2
Короткий сгибатель большого пальца (<i>m. flexor hallucis brevis</i>)	50–100	1–2
Проксимальные мышцы		
Прямая мышца бедра (<i>m. rectus femoris</i>)	100–400	1–3
Мышцы задней поверхности бедра (<i>hamstring</i>)	100–400	1–3
Большая приводящая мышца бедра (<i>m. adductor magnus</i>)	100–300	1–3
Длинная приводящая мышца бедра (<i>m. adductor longus</i>)	50–150	1–2
Короткая приводящая мышца бедра (<i>m. adductor brevis</i>)	50–150	1–2
Тонкая мышца бедра (<i>m. Gracilis</i>)	100–200	1–3
Большая ягодичная мышца (<i>m. gluteus maximus</i>)	100–400	1–2

Таблица 1.5. Дозировка препарата Диспорт® для лечения фокальной спастичности нижних конечностей у детей по мышцам

Мышца	Рекомендованный диапазон доз для мышцы одной конечности, ЕД/кг массы тела	Количество точек для инъекции в одну мышцу/группу мышц
Дистальные		
Икроножная мышца (<i>m. gastrocnemius</i>)	5–15	До 4
Камбаловидная мышца (<i>m. soleus</i>)	4–6	До 2
Задняя большеберцовая мышца (<i>m. tibialis posterior</i>)	3–5	До 2

2) поглощение (интернализация) нейротоксина нервной терминалью путем эндоцитоза с образованием мембранного пузырька (рис. 1.5);

3) высвобождение из мембранного пузырька легкой цепи и прохождение ее через мембрану за счет изменения свойств ионных каналов при взаимодействии с мембраной аминоконца тяжелой цепи нейротоксина (мембранная транслокация) (рис. 1.6);

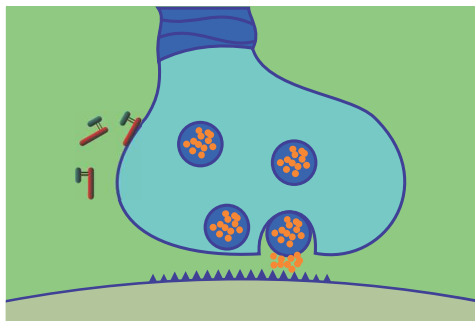


Рис. 1.4. Связывание ботулотоксина с рецепторами пресинаптической мембраны окончания мотонейрона

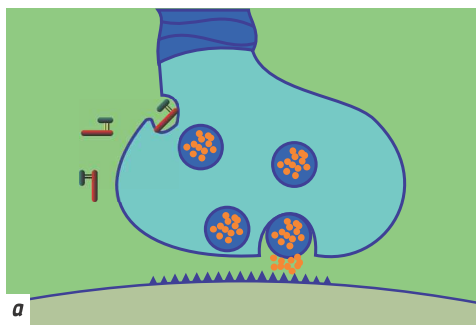
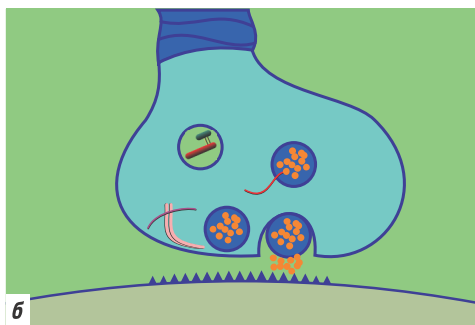


Рис. 1.5. Рецептор-опосредованный эндоцитоз и образование мембранного пузырька



4) воздействие легкой цепи на транспортный белок SNAP-25, позволяющее избежать формирования транспортного комплекса и соединения синаптического пузырька, содержащего ацетилхолин, с пресинаптической мембраной (рис. 1.7).

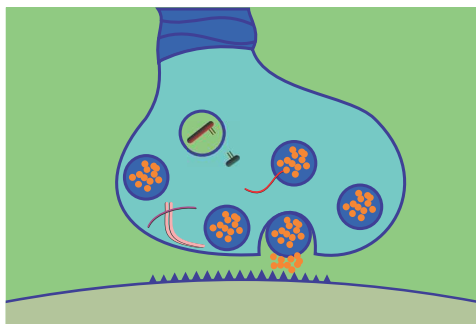


Рис. 1.6. Разрыв дисульфидной связи, высвобождение легкой цепи, мембранная транслокация

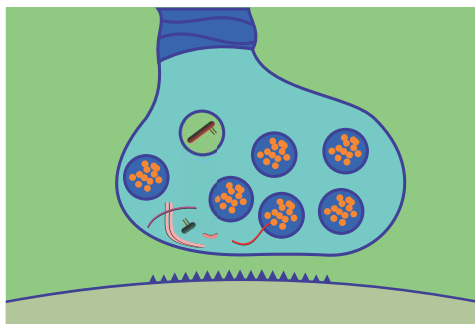


Рис. 1.7. Блокада легкой цепью транспортного белка SNAP-25, прекращение экзоцитоза ацетилхолина

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

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ

Блефароспазм

Видео- или фотопрокол осуществляется по следующей программе:

- 1) пациент смотрит вперед — 10 с;
- 2) зажмуривание и открывание глаз — 10 раз;
- 3) следящие движения за молоточком с фиксацией в крайних положениях — по 5 с;
- 4) счет вслух от 1 до 20;
- 5) открывание рта — 7 с;
- 6) имитация жевания — 10 с;
- 7) зажмуривание и открывание глаз — 5 раз;
- 8) фиксация взгляда вперед — 10 с.

Положение больного во время инъекции — сидя или полуплежа, затылок прислонен к опоре (к стене). Для выявления феномена апраксии открывания глаз целесообразно провести провокационную пробу, попросив пациента сильно зажмуриваться в течение 5 с, а затем по команде быстро открывать глаза. При наличии апраксии следует дополнительно ввести БТА в претарзальную порцию круговой мышцы глаза.

Для выполнения инъекции БТА используют инсулиновые шприцы с несъемными иглами (0,27–0,33 мм). Препарат вводят неглубоко в мышцу и чем ближе к глазу, тем поверхностнее — подкожно или внутрикожно. Сразу после инъекции в течение 15–30 мин для более быстрого и стойкого наступления эффекта пациенту следует активно зажмуриваться и открывать глаза.

Техника инъекций в мышцы лица при блефароспазме представлена на рис. 2.2–2.4.

Дозы препаратов БТА при лечении блефароспазма (круговая мышца глаза)

Ботокс®. Начальная доза составляет 1,25–2,5 ЕД в каждую точку введения. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны. Если эффект от первоначального лечения расценивается как недостаточный, при повторном введении препарата дозу можно увеличить не более чем вдвое. Однако введение более 5 ЕД препарата в каждую точку инъекции не сопровождается существенным улучшением клинического эффекта. Суммарная доза Ботокса® за 12 нед. не должна превышать 100 ЕД.

Ксеомин. Рекомендуемая первоначальная доза — 1,25–2,5 ЕД (0,05–0,1 мл) в каждое место инъекции. Препарат вводят в медиальную и латеральную части круговой мышцы глаза верхнего века и в латеральную часть круговой мышцы глаза нижнего века. Если эффект от первоначальной дозы был недостаточным (продолжительность менее 2 мес.), при повторных процедурах дозу препарата можно увеличить в 2 раза. Начальная доза не должна превышать 25 ЕД

2.1.2. Ботулинотерапия болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) (син.: идиопатический паркинсонизм, первичный паркинсонизм) — медленно прогрессирующее хроническое неврологическое заболевание с распространенностью 0,5–1,0 %. Из всех обратившихся к специалисту пациентов с акинетико-ригидным синдромом 80 % составляют пациенты с болезнью Паркинсона.

Характерные клинические проявления БП:

- минимум 2 из следующих основных симптомов: гипокинезия, ригидность, тремор, постуральные нарушения (при этом наличие гипокинезии обязательно);
- прогрессивно-прогрессирующее течение;
- асимметричное начало;
- ответ на препараты леводофы (апоморфин-тест или леводофа-тест);
- длительность заболевания 10 лет и более.

БП, наряду с брадикинезией, ригидностью, тремором и постуральными нарушениями, может быть связана со множеством моторных и немоторных проявлений. Спутниками основных проявлений БП нередко бывают симптомы и синдромы, толерантные к общепринятой противопаркинсонической терапии.

Тремор, будучи одним из основных симптомов БП, определяется у 58 % пациентов и в 37 % случаев преобладает над другими двигательными проявлениями заболевания. Обычно начинается дистально, приводя к дрожанию пальцев и кисти. Характерен тремор покоя с частотой 4–6 Гц.

Дистония встречается в среднем у 30 % пациентов с БП и более чем у 60 % пациентов с началом заболевания до 40 лет. Локализация дистонии при БП: нога (30 %), рука (17,5 %), область лица (10 %), область шеи (10 %), туловище (7,5 %). Лечение препаратами леводофы уменьшает или, наоборот, усиливает дистонию.

Дискинезии пика дозы (дискинезии периода включения, дискинезии «on-периода») появляются при максимальной концентрации в крови отдельной дозы леводофы и характеризуются быстрыми хореиформными гиперкинезами, более выраженными в верхней половине туловища.

Двухфазная дискинезия возникает в начале и конце периода включения. Проявляется быстрыми размахистыми (баллистическими) стереотипными гиперкинезами, обычно в нижних конечностях.

Дистония периода выключения (дистония «off-периода») проявляется болезненными статичными дистоническими позами, формирующимися, как правило, в ногах, реже в мышцах туловища и рук. Дистония периода выключения обычно более выражена на той стороне тела, где симптомы паркинсонизма преобладают. Дистония периода выключения появляется тогда, когда действие отдельной дозы дофа-содержащего препарата полностью исчерпало

должны быть засвидетельствованы кем-либо или зарегистрированы видеозаписью.

Детские аутоиммунные нейропсихические нарушения, связанные со стрептококковой инфекцией, — гиперкинетический синдром, возникающий в детском и подростковом возрасте, предположительно относящийся к аутоиммунным, обусловленным сенсibilизацией β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Диагностические критерии: острое начало и приступообразное течение; дебют заболевания в препубертатный период (до 12 лет); хронический очаг инфекции ротоглотки; доказанная хронологическая связь с предшествовавшей БГСА-инфекцией, подтвержденная микробиологическими методами); характерные клинические проявления.

Медикаментозная терапия тиков представлена бензодиазепинами, небензодиазепиновыми транквилизаторами, ГАМК-ергическими средствами, антагонистами кальция, антагонистами α_2 -адренорецепторов, агонистами дофаминовых рецепторов, нейролептиками.

Нейрохирургические методы лечения: у пациентов с тяжелыми моторными и вокальными тиками применяют высокочастотную глубокую стимуляцию мозга в области таламуса. Описаны положительные результаты стереотаксической коагуляции рострального интраламинарного и медиального таламического ядер, зубчатого ядра мозжечка, а также субкаудатной трактотомии, капсулотомии, фронтальной лоботомии.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

Показания к ботулинотерапии: простые и сложные моторные, вокальные, сенсорные и дистонические тикозные гиперкинезы локального характера, угроза тяжелых осложнений генерализованных гиперкинезов (миелопатия, вывихи суставов), отсутствие тяжелых психических и поведенческих нарушений.

Пик лечебного эффекта препаратов БТА наступает через 2,8 нед., средняя продолжительность — 14,4 нед., начало эффекта — 3,8 дня. У 84 % пациентов отмечается не только уменьшение или исчезновение собственно гиперкинеза, но и побуждения к тикам.

Возможные побочные эффекты ботулинотерапии, как правило, легкие и преходящие, включают слабость мышц шеи, дисфагию, блефароптоз, тошноту, гипофонию, усталость и генерализованную слабость.

Вокальные тики. При вокальных тиках БТА рекомендуется вводить в обе щиточерпаловидные мышцы (*m. thyroarytenoideus*): по 2,5 ЕД Ботокса® или 7,5 ЕД Диспорта®. Улучшение отмечается у 93 % пациентов, в 50 % случаев вокальные тики полностью прекращаются. Среднее время начала эффекта — 5,8 дня, продолжительность — 102 дня. Наиболее типичный побочный

Окончание табл. 2.13

эффект — гипофония, достигает 80 %. Ботулинотерапия применяется и при копролалии с введением препарата в вокальные мышцы.

Повторные инъекции уменьшают не только проявления простых вокальных тиков, но и уменьшают или прекращают побуждение к тиксу. У некоторых пациентов отмечалась 10-летняя ремиссия.

Высовывание языка. Мышцы-мишени: задние волокна подбородочно-язычной (m. genioglossus), двубрюшная (m. digastricus), подъязычно-язычная (m. hyoglossus), шилоподъязычная (m. stylohyoideus) и нёбно-язычная (m. palatoglossus) мышцы (табл. 2.13, рис. 2.33). Начальная доза БТА — 10 ЕД Ботокса® или 30 ЕД Диспорта®. Превышение дозы может привести к появлению НЯ, основным из которых бывает мышечная слабость с западением языка во время сна.

Таблица 2.13. Основные мышцы, их функциональное значение при движениях языка и рекомендуемые дозы препаратов БТА

Мышца	Функция	Доза, ЕД	
		Ботокс®, Ксеомин	Диспорт®
m. genioglossus (задние волокна)	Тянет язык вперед и вниз	10–15	30–50
m. genioglossus (передние волокна)	Тянет язык назад и вниз	10	30
m. digastricus	Двустороннее сокращение подтягивает подъязычную кость вверх При фиксации подъязычными мышцами происходит опускание нижней челюсти (открытие рта)	15–30	60–90
m. hyoglossus	Тянет язык назад и вниз	2,5–10	10–40
m. stylohyoideus	Тянет язык назад и вверх, при одностороннем сокращении тянет язык в сторону	2,5–10	10–40
m. palatoglossus	Суживает зев, сближая передние дужки с корнем языка	2,5–10	10–40

Окончание табл. 2.13

Мышца	Функция	Доза, ЕД	
		Ботокс®, Ксеомин	Диспорт®
Собственные мышцы языка			
m. longitudinalis superior	Участвует в сгибании языка, укорачивает и поднимает его верхушку	2,5–10	10–40
m. longitudinalis inferior	Укорачивает язык		
m. transversus linguae	Уменьшает поперечный диаметр языка и делает его поперечно-выпуклым кверху		
m. verticalis linguae	Уплощает язык		

Гримасничанье в верхней части лица (наморщивание лба и подъем бровей, нахмуривание, наморщивание спинки носа, раздувание или сужение ноздрей) — типичное проявление тиков. Гиперкинезы с вовлечением носовой мышцы могут сопровождаться вокальными тиками (например, пошмыгиванием). Тики могут быть как симметричными, так и асимметричными, что необходимо учитывать при проведении инъекций. В зависимости от характера гиперкинеза к мышцам-мишеням относятся лобная мышца, мышца гордецов, мышца, сморщивающая бровь, носовая мышца (табл. 2.14).

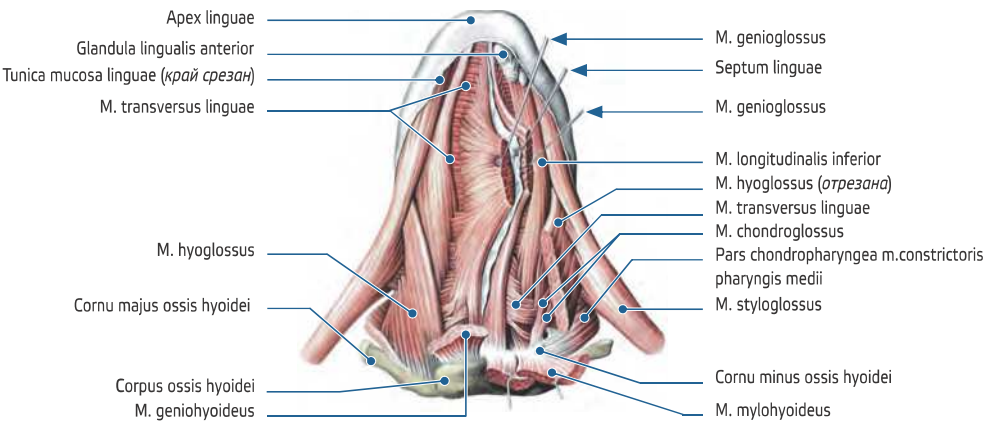


Рис. 2.33. Мышцы языка [Синельников Р.Д., 1996]

Побочных эффектов ботулинотерапии МГБ не отмечено.

Невралгия тройничного нерва (НТН) — заболевание, характеризующееся внезапной болью на одной половине лица в зоне иннервации тройничного нерва (n. trigeminus). Приступы боли стереотипны, длятся несколько секунд, часто провоцируются жеванием, чисткой зубов, артикуляцией. Большинство пациентов описывают их как «удар током», а также используют характеристики «стреляющая, колющая, пронизывающая, режущая, жгучая».

НТН встречается впервые ежегодно у 4 человек на 100 000 населения, как правило, в возрасте старше 50 лет, в 2 раза чаще у женщин.

Первое описание лицевой боли, расцененное как тригеминальная невралгия, относится ко II в. Изучению этиологии и патогенеза НТН посвящено много работ, но только в конце XX в. была принята единая теория, согласно которой основными причинами заболевания являются компрессия тройничного нерва и его демиелинизация.

В настоящее время выделяют два вида НТН:

- 1) классическая, ранее называемая эссенциальной или идиопатической;
- 2) симптоматическая.

При *классическом варианте НТН* причиной возникновения болевого синдрома служит компрессия корешка тройничного нерва артерией или веной непосредственно у ствола головного мозга.

При *симптоматической НТН* компрессия корешка тройничного нерва вызывается либо объемным процессом головного мозга (менингиома, невринома, холестеатома), либо сосудистой мальформацией околостволовой локализации, которые способствуют возникновению сосудисто-нервного конфликта. К этой же группе относятся НТН при рассеянном склерозе, в патогенезе которой ведущими являются как демиелинизирующие процессы, так и сосудисто-нервный конфликт.

В 1994 г. Международное общество головной боли определило диагностические критерии НТН (Headache Classification Subcommittee of International Headache Society), а в 2004 г. они были подтверждены в МКГБ:

- 1) приступы боли локализуются на одной половине лица, соответствуют зонам иннервации тройничного нерва и длятся от нескольких секунд до 2 мин;
- 2) боль внезапная, интенсивная, острая, жгучая, поверхностная, имеет мучительный характер, похожа на «прохождение тока». Боль может быть вызвана раздражением различных зон лица и полости рта во время приема пищи, разговора, умывания лица, чистки зубов;
- 3) в межприступный период неврологическая симптоматика отсутствует;
- 4) приступы стереотипны у каждого пациента.

Окончание табл. 2.23

Мышца	Общая доза, ЕД	Количество точек введения
m. occipitalis	30 Максимальная доза — 40	6 8
mm. temporalis	40 Максимальная доза — 50	8 10
m. trapezius	30 Максимальная доза — 50	6 10
mm. cervicalis paraspinalis	20	4
Суммарно	155–195	31–39

В 31 точку инъекции выполняют билатерально, за исключением мышцы гордецов (m. procerus), в которую БТА вводят в 1 точку по срединной линии. В случае преобладания боли какой-либо локализации дополнительно вводят 5–40 ЕД Ботокса® с одной или двух сторон головы и шеи в 1–3 мышечных группы (височная, затылочная, трапециевидная мышцы). При этом суммарное число точек инъекций составит 32–39, суммарная доза — 160–195 ЕД Ботокса®. Инъекции рекомендуется повторять каждые 12 нед. Локализация точек инъекций показана на рис. 2.44 и 2.45.

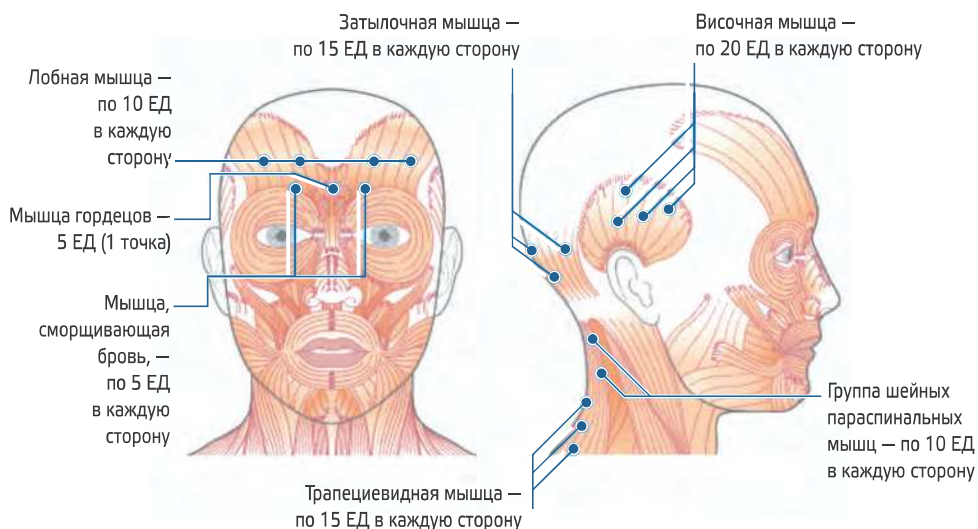


Рис. 2.44. Схема инъекций Ботокса® по стандартизированному протоколу при хронической мигрени [Blumenfeld A., 2010]

Глава 3

Применение БТА в офтальмологии

Косоглазие (страбизм или гетеротропия) — отклонение зрительной оси одного из глаз от совместной точки фиксации, ведущее к утрате бинокулярного зрения. Различают косоглазие содружественное (угол расхождения зрительных осей постоянный) и паралитическое. Косоглазие может быть аккомодационным, связанным с аномалиями рефракции и расстройствами аккомодации глаза, и не аккомодационным.

В отсутствие лечения косоглазия развитие амблиопии и снижение зрения происходят примерно у 50 % детей. Методы *лечения* косоглазия включают ношение очков, терапевтическое (аппаратное) лечение и хирургические операции. Цель лечения косоглазия — устранение диплопии, восстановление бинокулярного зрения и устранение косметического дефекта.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ

Ботулинотерапия используется в случаях сопутствующего, паралитического, мышечного косоглазия и косоглазия с ограничением подвижности вследствие анатомических аномалий наружных мышц глаз.

Паралитическое косоглазие — основное показание к ботулинотерапии, поскольку БТА используется главным образом для предотвращения развития контрактур в мышцах-антагонистах по отношению к паретичным мышцам.

Инъекции БТА проводят под ЭМГ-контролем в горизонтальные прямые наружные мышцы чресконъюнктивально с предварительной локальной анестезией, в вертикальные прямые наружные мышцы — чрескожно. При паралитическом косоглазии БТА вводят в антагонисты паретичных мышц с целью предотвратить контрактуры.

Ботулинотерапия косоглазия позволяет не только улучшить зрительную функцию, но и избежать оперативного вмешательства. У детей возможна внутривенная анестезия кетаминном.

Глава 4

Применение БТА в оториноларингологии

Заикание — расстройство контроля моторики речи, для которого характерны нарушения нормального ритма речи, непроизвольные остановки или вынужденные повторения отдельных звуков, слогов или слов (страдает 1 % взрослого населения).

Заикание подобно дистоническим спазмам представляет собой индуцируемое специфическим действием расстройство движения. Эти изменения могут вовлекать респираторные, голосовые и/или артикуляционные механизмы речи.

Предпочтительным *лечением* заикания является комплексный подход, включающий медикаментозные средства, суггестивные методы, занятия с логопедом и др.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

При патологии голосовой щели двусторонние инъекции БТА — 1,25 ЕД Ботокса® — в каждую щиточерпаловидную мышцу (m. thyroarytenoideus) улучшают речь по субъективным и объективным данным на период до 12 нед.

В случаях, когда взрослые пациенты с заиканием и блоком голосовой щели резистентны к стандартной интервенционной терапии, введение БТА можно начать уже на ранних стадиях заболевания.

Миоклонус стременной мышцы — редкое заболевание, для которого типичны быстрые ритмичные движения барабанной перепонки, совпадающие со звоном в ушах, слышимым пациентом и исследователем.

Лечение миоклонуса стременной мышцы предполагает двусторонний разрез сухожилия стременной мышцы, что приводит к немедленному прекращению звона в ушах.

Глава 5

Применение БТА в урологии

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — состояние, характеризующееся ургентными (повелительными, императивными) позывами к мочеиспусканию без или с недержанием мочи, а также часто в сочетании с учащенным мочеиспусканием и никтурией (ночными мочеиспусканиями).

В рутинной практике это заболевание часто не диагностируется, а принимается за воспалительные заболевания органов малого таза, такие как цистит, простатит. Однако ГМП — это особое клиническое состояние, для которого нехарактерно наличие воспалительного процесса, вызванного какими-либо микроорганизмами. Определение ГМП позволило по-новому рассмотреть вопросы диагностики и лечения учащенного и ургентного мочеиспускания.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что ГМП входит в десятку самых распространенных заболеваний, опережая такие хорошо известные болезни, как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Значимость указанного заболевания определяется не только его высокой частотой, но и существенным снижением качества жизни больных. По мнению многих специалистов, частота ГМП будет увеличиваться год от года. Авторы указывают, что если в 2000 г. в 5 европейских странах больных ГМП старше 40 лет насчитывалось 20,2 млн человек, из которых у 7 млн имелось ургентное недержание мочи, то к 2020 г. больных ГМП старше 40 лет будет 25,5 млн включая 9 млн человек с ургентным недержанием мочи.

В основе ГМП лежит гиперактивность детрузора (непроизвольные сокращения детрузора, зарегистрированные при наполнении мочевого пузыря) нейрогенного или идиопатического характера.

Нейрогенная детрузорная гиперактивность есть следствие неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и др.

При *идиопатической детрузорной гиперактивности* причина непроизвольных сокращений детрузора неизвестна. Именно эта форма ГМП чаще встречается в клинической практике. Когда учащенное ургентное мочеиспускание

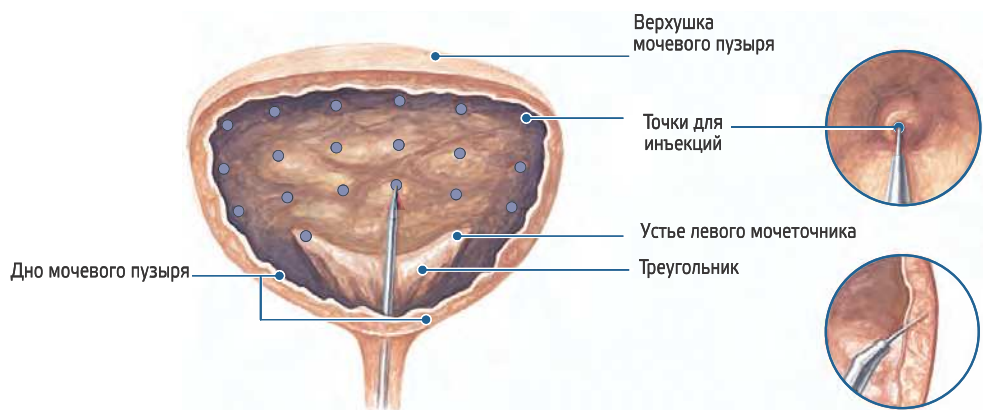


Рис. 5.1. Схема введения препарата БТА (Ботокс®) в мочевой пузырь при нейрогенной гипер-активности детрузора (инструкция по применению П № 011936/01)

полностью. После завершения инъекций выводят физиологический раствор, заполнявший мочевой пузырь для лучшей визуализации. Пациент должен находиться под наблюдением в течение как минимум 30 мин после инъекций и до момента самопроизвольного мочеиспускания.

Обычно клиническое улучшение отмечается в течение 2 нед. Следует рассмотреть возможность повторных инъекций после уменьшения эффекта предшествующей инъекции (средняя продолжительность эффекта в клинических исследованиях III фазы составляла 166 дней (примерно 24 нед.), но не ранее чем через 3 мес. после предшествующих инъекций в мочевой пузырь.

Лантокс. Эндоскопические инъекции препарата проводят в стенку мочевого пузыря под постоянным визуальным контролем в 20–30 точек по 1 мл из расчета 10 ЕД в 1 точку введения. Максимальная доза Лантокса составляет 300 ЕД.

Присущий БТА механизм действия в виде пресинаптической блокады освобождения ацетилхолина приводит к хемоденервации гладкомышечных волокон детрузора и увеличению емкости мочевого пузыря. Клиническим эффектом действия БТА является уменьшение ургентности и урежение мочеиспусканий.

Возможные побочные эффекты ботулинотерапии ГМП: при эндоскопическом введении Лантокса в детрузор иногда отмечается транзиторное нарушение функции опорожнения мочевого пузыря.

Детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД) — уродинамическое понятие, определяющее непроизвольные сокращения уретральных и/или периуретральных поперечнополосатых мышц во время сокращения детрузора.

Глава 6

Применение БТА в гинекологии

Вагинизм (от лат. *vagina* — влагалище) — непроизвольная гиперактивность вагинальных и перианальных мышц, в большинстве случаев спазм лобково-влагалищной мышцы (*m. pubovaginalis*, часть мышцы, поднимающей задний проход) неизвестной этиологии, диагностируется у 1–7 % женщин. Для лечения вагинизма обычно применяют психотерапию, препараты миорелаксирующего действия, баллонную дилатацию влагалища.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ

В рефрактерных случаях вагинизма могут быть использованы ЭМГ-контролируемые инъекции БТА в переднюю вагинальную стенку с длительным эффектом.

Лантокс. В переднюю стенку влагалища вводят 30–50 ЕД Лантокса.

Ботокс® («*off-label*» показание). Первые результаты ботулинотерапии были опубликованы в 1997 г.: пациентка с вторичным вагинизмом получила 2 инъекции Ботокса® в дозе 10 и 40 ЕД. Улучшение состояния сохранялось в течение 24 мес.

Эффект БТА дозозависим, однако рекомендуется начинать лечение с небольших доз — 20 ЕД Ботокса®, введенных в 4 квадранта паравагинальной мускулатуры. При последующих процедурах дозы БТА могут быть увеличены, например, до 50–80 ЕД Ботокса®.

Побочные эффекты ботулинотерапии вагинизма наблюдаются в виде преходящего недержания кала вследствие эффекта миорелаксации.

Опубликованы результаты успешного лечения вагинизма с помощью комбинации интравагинального введения 100–150 ЕД Ботокса® и бупивакаина (20–30 мл 0,25 % с 1 : 400 000 эpineфрина) в луковично-пещеристую (*m. bulbocavernosus*), лобково-копчиковую (*m. pubococcygeus*) и лобково-прямокишечную (*m. puborectalis*) мышцы (см. рис. 6.1). Дополнительное использование дилатации повысило эффективность лечения до 90 %.

Глава 7

Применение БТА в гастроэнтерологии и проктологии

Ахалазия кардии (греч. отрицательная приставка а- + *chhalasis* — расслабление; греч. *kardia* — входное отверстие желудка; син.: хиатоспазм, идиопатическое расширение пищевода, мегаэзофагус) — хроническое заболевание пищевода, при котором нарушены расслабление нижнего пищеводного сфинктера и перистальтика пищевода.

Этиологию ахалазии связывают с селективной потерей постганглионарных ингибиторных нейронов в мышечно-кишечном сплетении тела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера в сочетании с персистентным возбуждающим холинергическим влиянием. Потеря равновесия между возбуждающей и ингибиторной активностью приводит к устойчивому повышению тонуса нижнего сфинктера пищевода и его недостаточному расслаблению.

Главный симптом ахалазии — дисфагия, которая может сопровождаться регургитацией, болью в груди и снижением массы тела.

Наиболее распространенный метод *лечения* ахалазии — баллонная дилатация дистального отдела пищевода, радикальный — операция кардиомиотомии.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

Введение БТ при ахалазии — первое использование гладких мышц в качестве мишени. БТ блокирует ацетилхолин в мускариновых синапсах парасимпатического блуждающего нерва (n. vagus). Ботулинотерапия ахалазии кардии характеризуется хорошим и продолжительным эффектом (степень обоснованности D).

Основное преимущество ботулинотерапии — простота выполнения процедуры: под эндоскопическим контролем в каждый из 4 квадрантов нижнего сфинктера пищевода вводят по 20–25 ЕД Ботокса®. Общая доза — 80–100 ЕД Ботокса® или 240–250 ЕД Диспорта®. Улучшение наступает у большинства больных в течение месяца и сохраняется до года.

Глава 8

Применение БТА в ортопедии и травматологии

Артрит (от греч. *áarthron* — 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



Рис. 8.3. Деформирующий артроз предплюс-но-плюсневых суставов (фотография предоставлена Д.А. Красавиной)



Рис. 8.4. Схемы введения БТА в области голеностопного сустава и суставов стопы (межфаланговые, плюснефаланговые, предплюс-но-плюсневые)

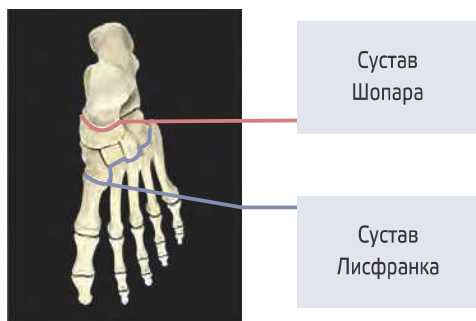


Рис. 8.5. Сустав Шопара и сустав Лисфранка

Артроз голеностопного сустава и суставов стопы. В случаях лечения МФБС в области стопы инъекции проводят в проекции деформированных суставных поверхностей (рис. 8.3 и 8.4). Игла располагается под углом 60–70°. В проекции сустава Шопара (таранно-ладьевидный, пяточно-кубовидный) и сустава Лисфранка (предплюсне-плюсневый) возможно подкожное введение БТА (рис. 8.5). Дозы БТА представлены в табл. 8.2.

Артроз плечевого сустава. Анатомические ориентиры и область введения БТА в дельтовидную мышцу (*m. deltoideus*), большую грудную мышцу (*m. pectoralis major*), подключичную ямку (*fossa subclavia*) и проекцию клювовидного отростка (*processus coracoideus*) указаны на рис. 8.6, дозы БТА — в табл. 8.3.

Артроз локтевого сустава и суставов кисти. Анатомические ориентиры, схема введения и дозы БТА при лечении миофасциального болевого синдрома в области локтевого сустава и суставов кисти указаны на рис. 8.7 и 8.8, дозы БТА — в табл. 8.4 и 8.5. В межфаланговые суставы БТА вводят в проекции суставных щелей, в пястно-фаланговые суставы — в область сухожильной сумки и мышечных волокон.

Возможные побочные эффекты ботулинотерапии при МФБС в области суставов конечностей при применении БТА в рекомендованных дозах и соблюдении методик введения встречаются крайне редко и могут

Окончание табл. 8.4

Мышца	Доза на 2 конечности, ЕД
m. triceps brachii caput laterale	20
m. triceps brachii tendon	20
m. flexor digitorum superficialis	20
m. abductor pollicis longus	20
m. brachialis	40
m. extensor digitorum	20
m. extensor digiti minimi	20
m. extensor capri ulnaris	20
m. flexor capri ulnaris	20
m. flexor capri radialis	20
m. biceps brachii	20
m. biceps brachii tendon	20
m. pronator teres	40
m. brachioradialis	20

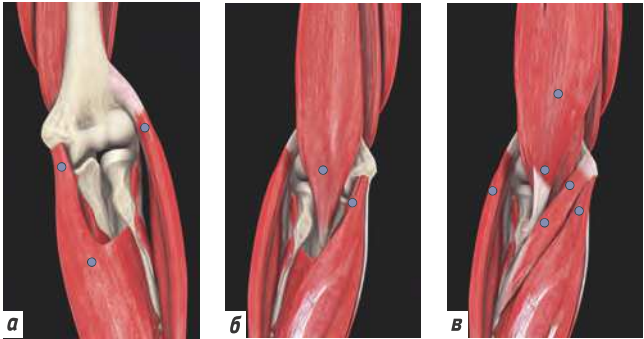


Рис. 8.7. Схемы введения БТА в области локтевого сустава



Рис. 8.8. Схема введения БТА в области суставов кисти

Глава 9

Применение БТА в стоматологии

Бруксизм (от др. — греч. βρυῦθός — зубной скрежет) — скрежет зубами.

Существует большая группа патологических процессов, при которых поражения нервно-мышечного синапса являются ведущим звеном патогенеза. Среди подобных патологических состояний, наиболее часто встречающихся в стоматологической практике, можно выделить бруксизм — причину серьезных нарушений не только в зубочелюстном аппарате, но и других системах организма.

Бруксизм — полиэтиологическое заболевание и носит междисциплинарный характер. Диагностика и лечение бруксизма требуют интегрированного взаимодействия специалистов разных областей медицины.

Для обозначения бессознательного сильного сжатия зубов используются также термины «феномен Каролини», «stridor dentium», «окклюзионный невроз», «одонтеризм». В начале XX в. ряд исследователей предложили термин «бруксомания» в связи с наличием одновременного зубного скрежета и поражения ЦНС. Термин «бруксизм» впервые был введен S. Miller в 1938 г. Некоторые авторы обозначают заболевание как «привычный окклюзионный невроз», «орофациальная дискинезия», «парафункция жевательных мышц».

Согласно классификации расстройств сна и заключению Американской академии медицины сна, бруксизм является видом парасомнии. Бруксизм — нарушение сна, характеризующееся парафункциональной активностью жевательной мускулатуры в виде сжатия и скрежетания зубов.

По классификации МКБ-10 бруксизм можно отнести к классу психических и поведенческих расстройств, а именно к «другим соматоформным расстройствам» (класс V, психические расстройства и расстройства поведения, код F45.8), поскольку при данной патологии наблюдается как нарушение психического статуса, так и функциональные изменения челюстно-лицевого аппарата.

Таблица 9.1. Функциональная анатомия основных жевательных мышц

Мышца	Место начала	Место прикрепления	Функция	Иннервация, кровоснабжение
m. masseter	Поверхностная часть: скуловой отросток верхней челюсти, передние две трети скуловой дуги Глубокая часть: задняя треть нижнего края и вся внутренняя поверхность скуловой дуги	Жевательная бугристость нижней челюсти Латеральная поверхность венечного отростка нижней челюсти (до ее основания)	Поднимает нижнюю челюсть	Иннервация: n. trigeminus Кровоснабжение: a. facialis a. masseterica a. transversa faciei
m. temporalis	Вся поверхность височной ямки	Венечный отросток нижней челюсти	Поднимает нижнюю челюсть	Иннервация: n. trigeminus Кровоснабжение: a. temporalis profunda anterior et superficialis
m. pterygoideus medialis	Крыловидная ямка одноименного отростка клиновидной кости	Крыловидная бугристость на внутренней поверхности угла нижней челюсти	Поднимает нижнюю челюсть, при одностороннем сокращении смещает нижнюю челюсть в противоположную сторону	Иннервация: n. trigeminus Кровоснабжение: a. maxillaris a. facialis
m. pterygoideus lateralis	Верхняя головка: верхнечелюстная поверхность и подвисочный гребень большого крыла клиновидной кости Нижняя головка: наружная поверхность латеральной пластинки крыловидного отростка той же кости	Пучки сходятся к передней поверхности шейки нижней челюсти, суставной капсуле ВНЧС и к суставному диску	Верхняя головка: центрирование верхней челюсти при закрывании Нижняя головка: при двухстороннем сокращении нижней челюсти выдвигает вперед при одностороннем сокращении нижней челюсти смещает в противоположную сторону	Иннервация: n. trigeminus Кровоснабжение: a. maxillaris a. facialis



Глава 10

Применение БТА в косметологии

Мимика (от греч. μιμησις — подражатель) — выразительные движения мышц лица, являющиеся одной из форм проявления тех или иных чувств человека, или движения мускулатуры в координированных комплексах, отражающие разнообразные психические состояния человека.

С художественной и театральной точек зрения мимика — это умение или способность произвольно пользоваться такими движениями мышц, которые можно назвать искусством выражать чувства и настроения. Мимика относится к выразительным движениям и служит одним из звеньев в цепи различных форм и способов общения как между людьми, так и между представителями животного мира при биокommunikации. При этом мимические, в т. ч. и телесные, проявления принято называть эмоциональной экспрессией, которые рассматриваются как главные определяющие компоненты эмоций. В обиходе мимику называют «языком чувств», лицевой экспрессией или экспрессией, выражением эмоций либо просто выразительностью.

Применение препаратов БТА в мировой практике эстетической медицины известно с 1990-х годов, когда впервые в США на ежегодном съезде Американской академии дерматологов А. Carruthers и J. Carruthers было сделано сообщение о применении препарата Ботокс® с целью коррекции мимических морщин. После данного сообщения препараты БТА стали активно применяться для уменьшения избыточной мимической активности.

В настоящее время в России по эстетическим показаниям зарегистрировано пять препаратов БТА: Ботокс® («Аллерган», США), Диспорт® («Ипсен», Франция), Лантокс (Ланчжоусский институт биологических продуктов, Китай), Ксеомин («Мерц», Германия), Релатокс® («НПО Микроген», Россия).

Инъекции БТА — относительно безопасный и высокоэффективный метод, временно устраняющий морщины, вызванные гиперактивностью лицевых мышц. Препараты БТА можно с успехом применять в качестве не только лечебного, но и профилактического средства косметологической коррекции.



Рис. 10.2. Прямой равномерно-горизонтальный мимический паттерн лба (фотографии предоставлены Е.А. Санчес):

а — вертикальные векторы сокращения; *б* — горизонтальные морщины лба; *в* — схема точек введения БТА

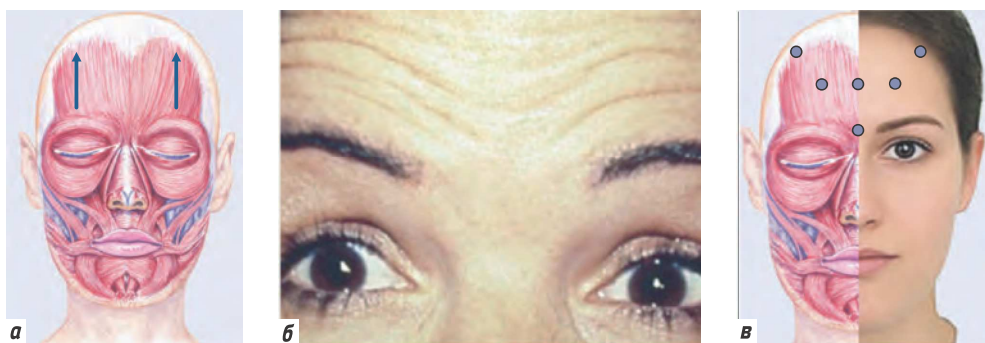


Рис. 10.3. Центральный мимический паттерн лба (фотографии предоставлены Е.А. Санчес):

а — вертикальные векторы сокращения; *б* — волнообразные морщины лба; *в* — схема точек введения БТА



Рис. 10.4. Латеральный мимический паттерн лба (фотографии предоставлены Е.А. Санчес):

а — вертикальные векторы сокращения; *б* — морщины лба в виде скобок; *в* — схема точек введения БТА

Глава 11

Применение БТА в дерматологии

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

Основные факторы акне: гиперплазия и гиперсекреция сальных желез как результат гиперандрогенемии, 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 (Роаккутан, Акнекутан, Сотрет); гормональная терапия — по показаниям.

Клинический эффект (уменьшение потоотделения) развивается через 2–3 дня и сохраняется в течение 3–6 мес. При недостаточной эффективности возможно дополнительное введение БТА — 20–50 % от первоначальной дозы. При повторных инъекциях, как правило, наблюдается более стойкий и выраженный эффект.

С целью уменьшить болезненность инъекций возможно проведение аппликационной (крем ЭМЛА) или проводниковой анестезии (например, блокада лучевого нерва), локального охлаждения места инъекции.

Коррекция дисгидроза может быть поэтапной — 1 зона за 1 сеанс, а также можно изменить технику введения: инъектировать строго перпендикулярно на глубину 2 мм, что позволяет уменьшить болевые ощущения.

Возможные побочные эффекты ботулинотерапии дисгидроза: редкие локальные реакции в виде болезненности и экхимозов. Реже отмечается слабость мышц кисти, снижение мелкой моторики кисти, невозможность выполнения точных движений. Данные побочные эффекты развиваются спустя 10–14 дней после инъекции, не требуют медикаментозной коррекции и регрессируют самостоятельно.

Зуд и вазомоторные нарушения кожи. Зуд кожи — часто встречающееся ощущение, вызывающее желание расчесывать пораженный участок кожи. Зуд может быть острым или хроническим, локальным или генерализованным. Как правило, зуд бывает одним из симптомов некоторых заболеваний кожи, нарушений работы внутренних органов или нервной системы.

Патофизиология кожного зуда — это комплекс гуморальных и нервно-рефлекторных реакций, который может быть запущен различными факторами. Среди причин локального зуда выделяют сухость кожи, инфекции, поражающие верхний слой кожи, контактный, аллергический и атопический дерматит, детские и паразитарные инфекции и др.

Лечение зуда состоит из воздействия на основную причину заболевания, а также применения антигистаминных препаратов и местных средств с целью его ослабить.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

Инъекции препаратов БТА способны ингибировать секрецию ацетилхолина и некоторых других субстанций, обуславливающих возникновение зуда и вазомоторных нарушений, поэтому его применение в терапии зуда считается патогенетически обоснованным.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании добровольцам мужского пола внутрикожно вводили 5 ЕД Ботокса® или физиологический раствор в том же объеме в область внутренней поверхности предплечья.

Глава 12

Потенциальные новые показания к применению БТА

Депрессия (от лат. *deprimo* — давить, подавить) — психическое расстройство, характеризующееся «депрессивной триадой»: снижение настроения и утрата способности переживать радость (ангедония), нарушения мышления (негативные суждения, пессимистический взгляд на происходящее и т. д.), двигательная заторможенность.

По этиологическому признаку депрессия может быть *реактивной*, как реакция на какое-либо внешнее событие, ситуацию. При отсутствии психологических или соматических причин депрессия называется *эндогенной* (происходящей изнутри).

Моноаминовая теория депрессии связывает ее развитие с недостатком биогенных аминов (серотонина, норадреналина и дофамина). Депрессия может быть результатом побочного действия многих лекарственных средств (например, леводобы, кортикостероидов, бензодиазепинов).

Депрессии также могут быть *соматогенными*, т. е. проявляться как следствие соматических заболеваний (например, болезни Альцгеймера).

Кроме того, различают *униполярные* депрессии, при которых настроение остается в пределах одного, сниженного, «полюса», и *биполярные* депрессии, служащие составной частью биполярного аффективного расстройства. Среди униполярных депрессий выделяют несколько форм: большое депрессивное расстройство, малая депрессия, атипичная депрессия и др. Разновидностью большой депрессии, в частности, является *резистентная депрессия*, при которой в течение двух последовательных курсов (по 3–4 нед.) лечения антидепрессантами отмечается отсутствие или недостаточность клинического эффекта.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ («off-label» показание)

Мишенью в отношении изучения наличия у БТА антидепрессивного свойства стало большое депрессивное расстройство. Уже первые немногочисленные

«фартука» на передней брюшной стенке может быть использовано в косметических целях.

Полагают, что локального липолитического эффекта можно достичь введением 200 ЕД БТА (100 ЕД Ботокса®/5 мл физиологического раствора), по 5 ЕД в 40 участков абдоминальной области. «Мезотехника» и высокая степень разведения предположительно обеспечивают равномерное распределение БТА и, соответственно, достижение равномерной липоатрофии.

Пилотное контролируемое исследование на животных показало, что липолитический эффект подкожных инъекций БТА в области живота кроликов был дозозависимым (9 ЕД/18 ЕД). Результат проявлялся в виде истончения слоя подкожного жира и уменьшения объема жировых клеток в сравнении с контролем.

Данное направление применения ботулинотерапии представляется достаточно перспективным и нуждается в дальнейших крупномасштабных исследованиях.

Синдром (феномен) Рейно — вазоспастическое заболевание, поражающее преимущественно мелкие концевые сосуды ладоней, стоп, пальцев рук и ног. Выраженное нарушение кровообращения ведет к образованию ишемических изъязвлений, боли, нарушению функции и даже инвалидизации.

Женщины подвержены данному заболеванию чаще, чем мужчины. Это состояние может быть самостоятельным заболеванием, и тогда его называют болезнью Рейно, либо (что встречается гораздо чаще) этот симптомокомплекс является частью системного заболевания аутоиммунной природы.

Синдром Рейно наиболее характерен для пациентов с системной склеродермией, несколько реже встречается при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, еще реже — при синдроме Шегрена, дерматомиозите, системных васкулитах. Иногда синдром Рейно отмечается при состояниях неревматической природы: криоглобулинемии, миеломе, феохромоцитоме, профессиональных заболеваниях. Описаны также лекарственные (при приеме эрготамина, серотонина, β -блокаторов) и нейрогенные формы синдрома Рейно.

Проявления вазоспазма могут длительно предшествовать развёртыванию клинической картины системного аутоиммунного заболевания, поэтому все пациенты с болезнью Рейно должны находиться под пристальным наблюдением врача-ревматолога.

Клиническая картина представляет собой приступы резкого вазоспазма дистальных мелких сосудов кистей рук и ног, которые чаще всего провоцируются охлаждением, стрессом. Выделяют три стадии заболевания. Сначала, на фоне кратковременного спазма сосудов, наблюдается резкое побледнение

Глава 13

Методы контроля ботулинотерапии

КТ- и МРТ-контроль ботулинотерапии. Современные методы визуализации демонстрируют глубину залегания и анатомические размеры (толщину) мышц, что позволяет точно рассчитать необходимую глубину введения иглы и точку инъекции с учетом расставленных, как правило костных, ориентиров.

После введения иглы КТ-метод позволяет визуализировать ее положение и нахождение в мышце-мишени. Данный метод применяют при инъекциях в глубокие и сложно расположенные мышцы-мишени (малая косая мышца головы при латерокапуте), иногда — в интракорпоральные мышцы (пояснично-подвздошная мышца).

Метод МРТ, как и КТ, в основном используют для определения размера и глубины залегания мышцы, а также для оценки ее морфологического состояния (степень склерозирования, возможной петрификации и т. п.).

Оба метода имеют весьма ограниченное применение в практике ввиду высокой стоимости и организационных условий проведения данных процедур.

«МИСТ» — многофункциональный портативный прибор для проведения инъекций БТ под ЭМГ-контролем с ЭС (рис. 13.1). Прибор малогабаритный (размеры сопоставимы с обычными смартфонами), имеет встроенный динамик и возможность подключения внешнего аудиоустройства, питается от двух батареек 1,5 В типа АА. Помимо диагностической задачи поиска активных мышц и их зон концевых пластинок с помощью прибора можно активно использовать реабилитационные функции:

1) физиотерапевтическая электромиостимуляция и чрескожная электро-нейростимуляция;

2) проведение нейромоторного тренинга по методу биологической обратной связи (БОС-тренинг, biofeedback), когда пациент получает возможность