

Сравнительный анализ лечения больных лицевыми дискинезиями препаратом ботулинического токсина А: классический и модифицированный способы введения

С.А. Лихачев, Е.В. Веевник

Наиболее эффективным методом лечения лицевых дискинезий является использование препаратов ботулинического токсина А. Птоз – самая частая побочная реакция в результате инъекции. Предложен модифицированный способ введения ботулотоксина А (Диспорт): после подкожного введения препарата в медиальные и латеральные отделы верхней и нижней части круговой мышцы глаза на среднюю часть верхнего века на 2 ч накладывается бандажная повязка. Это позволяет предотвратить распространение препарата в область мышцы, поднимающей верхнее веко. Проведено 42 инъекции Диспорта классическим способом и 216 – с использованием модифицированного способа. Предложенный способ введения позволяет снизить частоту как значительно выраженного, так и незначительного птоза после инъекции – в 4 и 3,5 раза соответственно.

Ключевые слова: лицевые дискинезии, ботулинический токсин А, птоз.

Лицевые параспазм и гемиспазм, разные в этиологическом плане заболевания, относящиеся к лицевым дискинезиям (ЛД), характеризуются сходными клиническими проявлениями, и к ним применяется сходный фармакотерапевтический подход.

Наиболее эффективным методом лечения ЛД является использование препаратов ботулинического токсина А (БТА), действующих как пресинаптический блокирующий агент в холинергических нервных окончаниях, что приводит к уменьшению мышечного сокращения [1–6]. В Республике Беларусь зарегистрирован препарат БТА Диспорт; суммарная начальная доза данного препарата при лечении ЛД составляет 80–120 ЕД на каждый глаз. Препарат вводится подкожно в 4 точки круговой мышцы глаза, которая вовлекается в патологический процесс. Улучшение отмечается на 1–4-й день от момента инъекции и сохраняется в течение 9–24 нед [1, 6]. Самым частым побочным эффектом препаратов БТА при ЛД является птоз различной степени выраженности в результате распространения лекарства в

область мышцы, поднимающей верхнее веко. Птоз возникает через 1–10 дней после введения препарата в среднем в 20% случаев и разрешается в течение 2–6 нед. Птоз, закрывающий зрачок, встречается примерно в 10% случаев и не только представляет собой заметный косметический дефект, но и нарушает зрительную функцию [1, 6, 7, 9].

Целью настоящей работы являлась модификация способа введения препарата БТА для снижения риска развития птоза после инъекции и сравнение результатов лечения больных ЛД с использованием двух альтернативных методик: предлагаемой и классической.

В Республике Беларусь лечение больных ЛД препаратом БТА впервые было начато в рамках работы Республиканского центра по лечению больных фокальными формами мышечной дистонии, организованного в 2001 г. на базе НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. После реорганизации центра в 2005 г. исследование было продолжено в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии и городском кабинете по лечению фокальных форм мышечной дистонии на базе Минского центра реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями.

Мы проанализировали собственный опыт введения БТА классическим способом, с нередко возникающими побочными реакциями, которые вызывали у пациентов разочарование в результатах лечения. Было замечено, что после инъекции БТА между медиальной и латеральной точками введе-

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь, Минск.

Сергей Алексеевич Лихачев – профессор, рук. неврологического отдела, главный невролог Республики Беларусь.

Елена Валерьевна Веевник – врач-невролог, зав. приемным отделением.



Распространение препарата БТА по ходу поперечных складок верхнего века после инъекции (указано стрелками).

ния в рыхлом и очень тонком слое подкожной клетчатки препарат распространяется по ходу поперечных складок верхнего века (рисунок). В результате он попадает в область мышцы, поднимающей верхнее веко, и вызывает птоз.

Нами был предложен модифицированный способ введения препарата (МСВП), суть которого заключается в использовании механического препятствия на пути распространения введенных порций БТА навстречу друг другу, что снижает вероятность «затекания» лекарства в область мышцы, поднимающей верхнее веко. Это и является отличием от классического способа введения препарата (КСВП). Предложенный способ включает следующие этапы:

1) содержимое флакона (комплекс, включающий БТА, гемагглютинин, альбумин и лактозу) непосредственно перед инъекцией разводят 2,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций; 1 мл данного раствора содержит 200 ЕД препарата. Лекарство набирают в инсулиновый шприц;

2) пациент располагается на кушетке в горизонтальном положении с закрытыми глазами. Кожные покровы верхне-

Таблица 1. Балльная оценка функционального статуса при блефароспазме

Балл	Зрительная функция
1	Функциональная слепота
2	Зависимость при нахождении вне дома (больной не может открыть глаза на улице, но периодически открывает их в помещении, т.е. самостоятельно передвигаться по улице, перейти через дорогу и т.д. не способен)
3	Независимость при плохой зрительной функции (пациент может открывать глаза на улице)
4	Независимость при недостаточной зрительной функции (пациент может продолжать работать, но не может управлять автомобилем или использовать глаза для расслабления и отдыха – например, смотреть телевизор, читать)
5	Неудобство (полная независимость пациента, которая дает возможность продолжения работы, вождения автомобиля, просмотра телевизора, однако с наличием резидуальной симптоматики)
6	Нормальная функция зрения

го века смещают до исчезновения поперечных складок. В асептических условиях производят подкожное введение препарата в объеме 0,1 мл медиально и в объеме 0,2 мл латерально в проекции верхней и нижней части круговой мышцы глаза. Суммарная начальная доза Диспорта – 120 ЕД на каждый глаз. В случае одностороннего процесса инъекции ограничиваются областью пораженного глаза. При выполнении инъекции в области верхнего века иглу направляют в сторону от центра – от основных пучков мышцы, поднимающей верхнее веко;

3) сразу после введения препарата в средней части верхнего века накладывают бандажную повязку. В качестве повязки используют полоску лейкопластыря размером 10 × 25 мм, которую располагают вертикально, вверх от тарзальных отделов круговой мышцы глаза, и фиксируют в области брови. Использовать в качестве бандаж лейкопластырь позволяют анатомические особенности строения века (очень малый объем мышечной ткани и подкожной клетчатки);

4) через 2 ч препарат в месте введения всасывается, и лейкопластырь снимают.

Материал и методы

Препаратом БТА (Диспорт) было пролечено 74 пациента с ЛД (23 мужчины (31%) и 51 женщина (69%)): 51 больной с краниальными формами мышечной дистонии (КФМД) и 23 – с лицевым гемиспазмом (ЛГС). У 73% больных с КФМД (n = 37) был диагностирован блефароспазм в изолированном виде, у 27% (n = 14) – его сочетание с дистоническими проявлениями в мышцах других анатомических областей (оромандибулярный гиперкинез, спастическая кривошея).

Поскольку практически все пациенты получали инъекции Диспорта неоднократно, анализировали каждый отдельный случай введения препарата. Первую группу сравнения составили 42 случая КСВП: 12 – у пациентов с ЛГС и 30 – у пациентов с КФМД. Общее количество введений на 1 пациента составило $1,9 \pm 0,1$ (от 1 до 3). Доза препарата на 1 инъекцию соответствовала $202,0 \pm 4,42$ ЕД при КФМД и $88,0 \pm 1,56$ ЕД при ЛГС. Впоследствии препарат вводился с использованием предлагаемой методики. Общее число случаев МСВП составило 216: 156 – при КФМД и 60 – при ЛГС. Общее количество введений на 1 пациента составило $3,0 \pm 0,3$ (от 1 до 9). Средняя доза препарата на 1 инъекцию при КФМД соответствовала $197,0 \pm 3,34$ ЕД, при ЛГС – $83,0 \pm 2,97$ ЕД (анализировали дозу препарата, вводившуюся в параорбитальные мышцы).

Всех больных осматривали до введения препарата и после него, в среднем через 4–5 нед. Основное внимание уделяли объективизации функции зрения. Оценка зрительной функции при ЛД осуществлялась по специальной балльной шкале (табл. 1) в соответствии с клиническими наблюдениями врача и данными опроса пациента [6]. Регистрировали также начало и продолжительность общего и максимального терапевтического эффекта, при наличии побочных реакций – их вид, срок появления и продолжи-

Таблица 2. Побочные эффекты после введения БТА больным ЛД с использованием КСВП и МСВП

Побочные эффекты	Число случаев, % (абс.)		Срок появления после инъекции, дни*		Продолжительность, дни*	
	КСВП (n = 42)	МСВП (n = 216)	КСВП (n = 42)	МСВП (n = 216)	КСВП (n = 42)	МСВП (n = 216)
Подкожные гематомы	7,0 (3)	3,7 (8)	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2	5,4 ± 0,1	5,8 ± 0,3
Сухость глаз	4,8 (2)	3,7 (8)	3,9 ± 0,8	3,5 ± 1,1	9,4 ± 1,6	3–28
Слезотечение	2,4 (1)	1,4 (3)	2	1	12	10
Птоз 1–2 мм	23,8 (10)	6,5 (14)	3,4 ± 0,6	7,5 ± 1	15,2 ± 1,0	14,0 ± 0,8
Птоз, закрывающий зрачок	11,9 (5)	2,8 (6)	3,2 ± 0,8	7,8 ± 2,2	21,0 ± 1,4	18,0 ± 2,9
Лагофтальм	2,4 (1)	1,4 (3)	6	6,7 ± 0,4	12	17,3 ± 2,2
Диплопия	2,4 (1)	1,4 (3)	2	2,7 ± 0,8	10	17,0 ± 4,1
Нечеткость зрения	0	1,4 (3)	0	2 и 7	0	14 и 26

* При единичных наблюдениях указаны не средние значения ($X \pm s_x$), а конкретные показатели.

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: n – число случаев введения БТА.

Таблица 3. Эффективность лечения при применении КСВП и МСВП

Показатель	1-я группа (КСВП)		2-я группа (МСВП)	
	КФМД (n = 30)	ЛГС (n = 12)	КФМД (n = 156)	ЛГС (n = 60)
Состояние зрительной функции, баллы				
до инъекции	2,8 ± 0,4	3,9 ± 0,1	2,8 ± 0,1	3,7 ± 0,1
после инъекции	4,9 ± 0,1	5,5 ± 0,1	4,9 ± 0,1	5,4 ± 0,1
Начало общего клинического эффекта, дни	3,3 ± 0,4	3,6 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,3
Начало максимального эффекта, дни	14,8 ± 1,1	14,2 ± 0,4	10,5 ± 0,4	13,9 ± 0,7
Продолжительность общего клинического эффекта, нед	19,6 ± 0,2	20,1 ± 0,5	21,0 ± 0,6	21,0 ± 0,8
Продолжительность максимального эффекта, нед	12,2 ± 0,6	12,7 ± 0,7	13,4 ± 0,4	13,3 ± 0,5

Таблица 4. Эффективность лечения в случаях с птозом при применении КСВП и МСВП

Показатель	1-я группа (КСВП)		2-я группа (МСВП)	
	КФМД (n = 12)	ЛГС (n = 3)	КФМД (n = 13)	ЛГС (n = 7)
Состояние зрительной функции, баллы				
до инъекции	2,9 ± 0,4	3,6 ± 0,1	2,9 ± 0,3	3,6 ± 0,2
после инъекции	5,0 ± 0,1	5,1 ± 0,2	5,2 ± 0,2	5,1 ± 0,4
Начало общего клинического эффекта, дни	4,8 ± 0,6	3,7 ± 0,1	4,0 ± 0,5	3,1 ± 0,6
Начало максимального эффекта, дни	15,4 ± 0,8	17,2 ± 1,5	13,9 ± 1,8	17,9 ± 3,3
Продолжительность общего клинического эффекта, нед	20,7 ± 0,4	21,2 ± 0,6	23,4 ± 2,4	22,0 ± 1,5
Продолжительность максимального эффекта, нед	13,2 ± 0,2	12,9 ± 0,6	15,2 ± 1,3	13,7 ± 1,0

тельность. В случаях с сегментарной либо мультифокальной формами дистонии анализировали дозы и эффект лечения только для блефароспазма. Показателями эффективности лечения считали состояние зрительной функции (баллы по шкале после инъекции), срок наступления и продолжительность общего и максимально выраженного клинического эффекта. Терапевтическим эффектом считали уменьшение либо отсутствие гиперкинеза, в том числе на фоне побочной реакции в случае ее наличия.

Результаты исследований обрабатывали статистически, достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Статистически значимых различий по дозировкам БТА в группах не было.

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены данные о наличии, сроках появления и продолжительности побочных реакций после лечения Диспортом в обеих выборках. Было установлено,

что при использовании КСВП птоз, закрывающий зрачок, возникал в 11,9% случаев, при использовании МСВП – в 2,8% случаев, т.е. в 4 раза реже. Частота незначительно выраженного птоза при модификации метода введения БТА снизилась в 3,5 раза. При применении КСВП птоз возник статистически значимо раньше, чем при использовании МСВП ($p < 0,05$). При исключении побочных реакций, связанных с техникой проведения инъекции (подкожные гематомы), видно, что после применения КСВП и МСВП побочные эффекты, обусловленные действием препарата, возникали в 47,6 и 18,5% случаев соответственно. При обоих способах лечения на долю птоза приходилась значительная часть всех побочных реакций – 75 и 50% соответственно.

Была проанализирована эффективность лечения БТА при использовании двух альтернативных методик введения лекарства (табл. 3). При использовании КСВП максимально выраженный терапевтический эффект препарата наступал

статистически значимо позже, чем при применении МСВП: $14,8 \pm 1,1$ и $10,5 \pm 0,37$ дня соответственно ($p < 0,05$). Остальные анализируемые показатели в выборках не имели статистически значимых различий.

Отдельно были проанализированы случаи введения БТА, после которых возникал птоз разной степени выраженности (табл. 4). Анализ показал, что статистически значимых различий между показателями эффективности лечения в двух выборках не было. Отмечалась лишь тенденция к увеличению продолжительности максимально выраженного и общего терапевтического эффекта при использовании МСВП у пациентов с КФМД.

Таким образом, сравнительный анализ результатов лечения больных ЛД препаратом БТА с применением двух способов введения – КСВП и МСВП – показал, что наиболее частой побочной реакцией после инъекции являлся птоз. Применение МСВП позволило снизить частоту возникновения как значительно выраженного птоза (более чем в 4 раза), так и незначительного (примерно в 3,5 раза). При использовании КСВП данная побочная реакция возникала раньше. Анализ показателей эффективности лечения продемонстрировал, что при двух сравниваемых способах введения БТА они были сопоставимы, за исключением срока наступления максимального терапевтического эффекта, который был более поздним при КСВП. Кроме того, в последнем случае имела тенденция к уменьшению продолжительности максимального лечебного эффекта препарата. Возможно, это было связано с неадекватным распределением лекарственного средства после инъекции.

Для снижения частоты возникновения побочных реакций в результате инъекции препаратов БТА исследователями предлагались разные стратегии введения, различающиеся либо по дозировкам, либо по локализации точек введения [6, 7, 9]. Однако результаты проведенного рандомизированного параллельного исследования, в котором сравнивали три варианта дозировки и распределения точек инъекции, показали, что ни одна из методик не превосходит другую в плане эффективности и частоты возникновения побочных реакций [8].

Полученные нами данные демонстрируют, что предлагаемый модифицированный способ введения БТА при своей доступности позволяет уменьшить вероятность возникновения птоза после инъекции и тем самым повысить качество лечения больных ЛД.

Список литературы

1. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение ботокса (БТА) в клинической практике: Рук. для врачей. М., 2001.
2. Тимербаева С.Л. // Фарматека. 2007. № 17. С. 40.
3. Экстрапирамидные расстройства: Рук. по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002.
4. Albanese A. // Proc. of the 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Glasgow, 2006. P. 1.
5. Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin / Ed. by M.F. Brin et al. N.Y., 2002.
6. Elston J.S. // J. Neurol. 1992. V. 239. P. 5.
7. Price J. et al. // Ophthalmology. 1997. V. 104. P. 865.
8. Sampio C. et al. // Proc. of the 5th International Congress on Movement Disorders. N.Y., 1998. P. A550.
9. Scott A.B. // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 1997. V. 13. P. 81.

Дорогие читатели!

Наше издание наряду с другими журналами издательства “Атмосфера” входит в Российский индекс научного цитирования (**РИНЦ**). Полнотекстовые номера журнала размещены на платформе **eLIBRARY.RU**. База данных РИНЦ – один из главных источников информации для оценки научных организаций на основе цитирования, кладезь библиографической информации по российской научной периодике. Отыщите наше издательство на сайте **eLIBRARY.RU**, создайте персональные подборки журналов и статей, настройте панель навигатора и пользуйтесь всеми предоставляемыми сервисом удобствами.