

УДК 617.771-009.12:615.015

ЛИХАЧЕВ С.А., ВЕЕВНИК Е.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск, Республика Беларусь

ОТСУТВИЕ ЭФФЕКТА БОТУЛИНОТЕРАПИИ БЛЕФАРСПАЗМА, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЛОКАЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Резюме. В Республике Беларусь препарат ботулотоксина типа А (БТА) диспорт для лечения краниальной мышечной дистонии и лицевого гемиспазма применяется с 2001 года. Лекарственные средства БТА действуют как пресинаптический блокирующий агент в холинергических нервных окончаниях, приводя к локальному нарушению сократительной способности мышцы. Суммарная начальная доза диспорта при блефароспазме (БС) составляет 120 ЕД на каждый глаз и вводится подкожно в 4 точки над круговой мышцей глаза. Под нашим наблюдением находилось 86 пациентов с БС, которым было выполнено 312 инъекций препарата. Положительный эффект отмечался в 99 % (309) случаев, у одного пациента была зарегистрирована ремиссия. В 1,0 % (3) случаев у одного и того же больного эффекта от введения препарата не было.

В статье описываются возможные причины неэффективности ботулинотерапии при БС. Проанализирован случай из собственной практики, когда наиболее вероятной причиной резистентности пациента к ботулинотерапии являлось изменение тканей параорбитальной области вследствие склеродермии. Подчеркивается роль состояния кожных покровов, изменение которого может явиться механическим препятствием для нормального распределения препарата и реализации его терапевтического эффекта.

Ключевые слова: блефароспазм, ботулотоксин типа А, эффективность лечения.

Применение препаратов ботулотоксина типа А (БТА) является наиболее эффективным способом лечения краниальной мышечной дистонии и лицевого гемиспазма (ЛГ) [2, 4, 7–9]. В Беларуси для лечения данной патологии с 2001 года применяется препарат БТА диспорт.

Клиническая эффективность препарата достаточно высока. Тем не менее встречаются случаи лечения блефароспазма (БС) диспортом с полным отсутствием эффекта от его введения.

Целью данной работы являлся анализ случаев неэффективного применения диспорта при БС.

Под нашим наблюдением находилось 86 пациентов с БС и 42 — с ЛГ. Большинству больных диспорт вводился неоднократно: всего при БС было проведено 312 инъекций, при ЛГ — 116. Общее количество введений на одного пациента составило $3,00 \pm 0,30$ (от 1 до 9). Средняя доза диспорта на одну инъекцию при БС соответствовала $202,00 \pm 4,42$ ЕД, при ЛГ доза препарата, вводившаяся в параорбитальные мышцы, составляла $88,00 \pm 1,56$ ЕД. Средний интервал между повторными введениями соответствовал $9,30 \pm 0,43$ месяца. Для

оценки клинической эффективности ботулинотерапии использовали 6-балльную шкалу, согласно которой 0 баллов соответствует нормальной функции зрения, 6 баллов — функциональной слепоте [6]. При ЛГ эффективность ботулинотерапии различной степени выраженности наблюдалась в 100 % случаев. При БС положительный эффект диспорта отмечался в 99 % (309) случаев, у одного пациента была зарегистрирована ремиссия. В 1,0 % (3) случаев у одного и того же больного эффекта от введения диспорта не было.

Приводим описание данного клинического наблюдения. Пациент Х., 1934 г. р., болен с февраля 2001 г. Без видимой причины впервые отметил непроизвольное зажмуривание обоих глаз во время чтения, просмотра телевизора. Постепенно к этим симптомам присоединилось ощущение рези в глазах, сопровождающееся гиперемией конъюнктивы. С апреля лечился амбулаторно по поводу конъюнктивита без эффекта. В июне для уточнения диагноза был направлен в Гродненскую областную клиническую больницу. Выполнена компьютерная томография головного мозга: диффузно-атрофический

процесс. Установлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия II ст. с синдромом БС. В стационаре пациент получал вазоактивные, ноотропные препараты, прошел курс массажа и иглорефлексотерапии. Симптоматика постепенно прогрессировала: увеличилась выраженность и продолжительность эпизодов непроизвольного зажмуривания и учащенного моргания.

В декабре 2002 г. пациент находился на стационарном обследовании в неврологическом отделении 5-й городской клинической больницы г. Минска. Объективно в неврологическом статусе: снижена память на текущие события. Со стороны черепных нервов: зрачки равновеликие, реакция их на свет живая. Глазодвигательных нарушений, птоза нет. Во время осмотра отмечаются эпизоды учащенного моргания, зажмуривания обоих глаз. Сглажена левая носогубная складка. Язык по средней линии. Положительные рефлексы орального автоматизма. Сила и тонус мышц конечностей не изменены. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук средней живости, равновеликие, с ног равновеликие, коленные средней живости, ахилловы снижены. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга устойчив, координаторные пробы выполняет удовлетворительно, легкий тремор пальцев вытянутых рук. Установлен диагноз: фокальная мышечная дистония в форме БС 2-й ст. тяжести. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия II ст., риск — 3; ишемическая болезнь сердца: постинфарктный (1999) и атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных артерий; склеродермия, локальная форма.

Лечение: введено 250 ЕД диспорта подкожно в области круговых мышц глаз (КМГ), осложнений не было. Впоследствии при контрольных осмотрах через 2 и 4 недели объективных изменений в статусе не было, субъективно: состояние без динамики. Побочных реакций препарата не отмечалось. Назначен 1 мг клоназепама 2 р/сутки.

Анализируя возможную причину отсутствия хотя бы минимального ответа на введение диспорта, мы обратили внимание на плотность и внешний вид кожных покровов лица больного, в том числе периорбитальной области — зоне инъекции. Пациент был проконсультирован на кафедре кожных и венерических болезней Минского медуниверситета, установлен диагноз: склеродермия, локальная форма.

Через 6 месяцев после первого введения, т.е. в июне 2003 г., повторно введено 250 ЕД диспорта, без эффекта. Последняя попытка введения препарата в стандартной дозе 250 ЕД в заинтересованную область лица была предпринята в декабре 2004 г., однако и она оказалась безуспешной.

Обсуждение

В виде лекарства ботулотоксин представляет собой смесь различных компонентов, основными из которых являются нейротоксин и нетоксичные протеины. Для

стабилизации неустойчивых к действию механических, физических и химических факторов молекул нейротоксина в состав препарата входят крупные пептидные молекулы гемагглютининов и нетоксичных негемагглютининовых протеинов. Это препятствует расщеплению токсина и быстрой диффузии его в окружающие ткани, обеспечивая локальность воздействия. Лекарственные средства БТА действуют как пресинаптический блокирующий агент в холинергических нервных окончаниях, приводя к локальному нарушению сократительной способности мышцы. Механизм действия препарата включает этапы связывания его в течение 1–2 часов с пресинаптической мембраной, активного поступления токсина в цитоплазму холинергического волокна с последующим ингибированием высвобождения ацетилхолина за счет необратимого расщепления специального транспортного белка в течение 30–60 минут. В результате развивается длительная хемоденервация мышцы. Впоследствии за счет отрастания новых нервных терминалей от аксонов происходит восстановление нейромышечной передачи. В связи с этим возникает необходимость проведения повторных инъекций препарата примерно 4–5 раз в год. Гистологически доказано, что даже после 30 повторных инъекций в одну и ту же мышцу необратимых мышечных атрофий и денерваций не возникает [2].

Суммарная начальная доза диспорта при БС составляет 120 ЕД на каждый глаз и вводится подкожно в 4 точки над КМГ. Улучшение отмечается на 1–4-й день от момента инъекции и сохраняется в течение 9–10 недель (по некоторым данным, при БС — до 18 недель, при ЛГ — до 22). Эффективность ботулинотерапии колеблется от 70 до 94 % случаев при БС и примерно 75 % — при ЛГ [2, 7, 9]. По нашим наблюдениям, действие препарата при БС сохранялось до $21,0 \pm 0,6$ недели, при ЛГ — $21,00 \pm 0,75$ недели.

Основная точка приложения действия препарата при БС (КМГ) располагается под кожей, покрывающей глазницу, верхнее и нижнее веко в виде тонкой пластинки. Малый объем мышечной ткани обуславливает подкожное введение ботулотоксина. Анатомические особенности мимических мышц лица во многом определяют тактику введения препарата, а также причины возможных побочных реакций.

Каждая мимическая мышца в области ее прикрепления к коже или слизистой оболочке в какой-то степени утрачивает свою обособленность: ее волокна переплетаются, смешиваются с волокнами других мышц. Это, в частности, характерно для мышц, окружающих отверстия глаз и рта [1]. Описанной анатомической особенностью можно объяснить чаще всего возникающую побочную реакцию ботулинотерапии БС птоз, который развивается вследствие механического попадания в область мышцы, поднимающей верхнее веко. Индивидуальные различия мимических мышц — многообразие вариантов начала от костных образований и прикреплений к коже, часто встречающиеся варианты формы

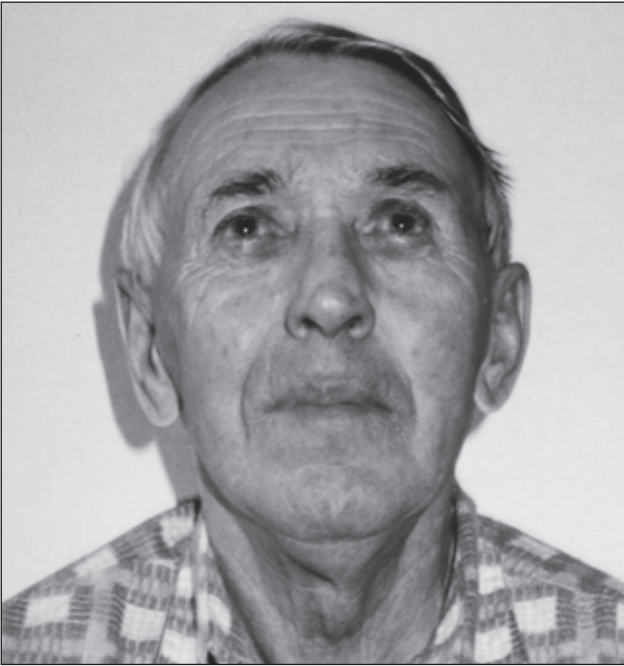


Рисунок 1. Внешний вид пациента, страдающего блефароспазмом и склеродермией

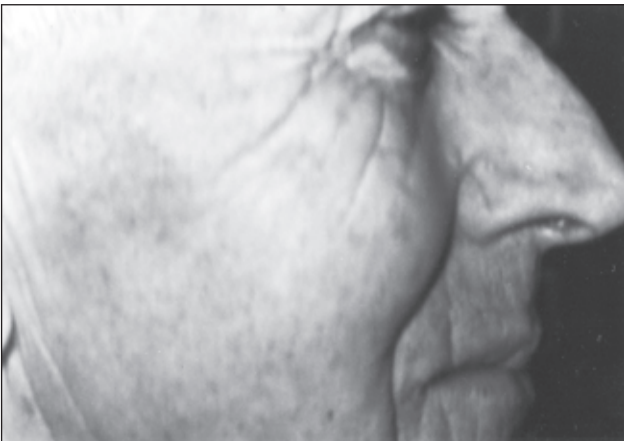


Рисунок 2. Уплотнение кожи параорбитальной зоны вследствие склеродермии

и размеров, иногда слияние соседних мышц или разделение одной мышцы на отдельные пучки — возможно, отчасти обуславливают неэффективность лечения либо различный эффект при одинаковых показаниях и условиях введения препарата БТА.

Считается, что у человека имеет место физиологическая асимметрия лица, усиление которой обусловлено специфичностью мимики [1]. Можно предположить, что асимметрия лицевой мускулатуры, подчеркнутая при патологии, также в некоторой степени обуславливает различную выраженность эффекта с двух сторон у одного и того же больного при одинаковой дозе и условиях введения препарата и, в том числе, различную степень выраженности у него клинических проявлений.

Неэффективность БТА может быть также связана с недостаточной дозой, неправильным выбором мыш-

цы, резистентностью к препарату. Главной причиной потери чувствительности к БТА является формирование нейтрализующих антител, особенно у пациентов, получающих высокие дозы токсина в относительно короткие интервалы времени. Считается, что через 1–2 года циркулирующие антитела покидают кровь и чувствительность к БТА восстанавливается [2].

Возможные системные реакции на введение препарата, как, например, преходящая общая слабость, развиваются при дозах, превышающих 300 ЕД. В литературе описаны случаи стойких инвалидизирующих проблем после лечения БТА: устойчивый спонтанный феномен Белла, стойкая ингибиция леватора, изменение места его прикрепления [6, 7].

Проанализировав наше клиническое наблюдение, мы пришли к выводу, что наиболее вероятной причиной резистентности пациента к ботулинотерапии являлось изменение тканей параорбитальной области вследствие склеродермии. Морфологически для данного заболевания характерен преимущественно прогрессирующий склероз соединительной ткани кожи и стенок сосудов. Различают системную форму склеродермии (с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, в частности, желудочно-кишечного тракта, легких, почек, сердца, синдромом Рейно) и ограниченную — с поражением только кожи. К ограниченной форме относят бляшечную, лентовидную, атрофодермию Пазини — Пьерини, болезнь белых пятен.

Заболевание обусловлено хроническим аутоиммунным процессом, в основе которого лежат дистрофические изменения коллагеновых и эластических волокон, мукоидная и фибриноидная дегенерация соединительной ткани. Это очень активная физиологическая система, состоящая из клеточных элементов и межклеточного матрикса. Среди клеток соединительной ткани выделяют собственно соединительнотканые — фибробласты и их специализированные разновидности: хондробласты, остеобласты, синовиоциты; макрофаги, лимфоциты. Межклеточный матрикс, значительно превосходящий количественно клеточную массу, включает коллагеновые, ретикулярные, эластические волокна и основное вещество, состоящее из протеогликанов. Элементы соединительной ткани обнаруживаются в коже, костях, хрящах, стенках сосудов, строме органов и крови.

Склеродермическое поражение кожи проходит три стадии: плотного отека, индурации и атрофии. Отек сохраняется в зависимости от характера течения процесса несколько месяцев или лет и переходит в индуративную фазу. Кожа становится плотной, не берется в складку, появляется ее диффузная или очаговая гиперпигментация. Впоследствии лицо приобретает характерный вид: маскообразность с плотной натянутой кожей, кисетобразные морщины вокруг рта, истончение губ, носа, склерозированные веки («клик иконы»). Характерно наличие телеангиэктазий. При длительном течении заболевания стадия индурации может переходить в стадию

атрофии, когда кожа снова становится подвижной и похожей на папиросную бумагу [3] (рис. 1, 2).

Таким образом, вышеописанное изменение кожных покровов параорбитальной зоны вследствие склеродермии у пациента с БС могло обусловить неэффективность лечения диспортом, учитывая технику введения препарата и локальность его воздействия. При лечении блефароспазма, помимо соответствия всем обязательным условиям для проведения инъекции, следует иметь в виду состояние кожи в области введения препаратов БТА, в том числе и склеротического характера, поскольку это может явиться механическим препятствием для нормального распределения препарата в области воздействия и последующей реализации его терапевтического эффекта.

Список литературы

1. Куприянов В.В. Лицо человека: анатомия, мимика / В.В. Куприянов, Г.В. Стовичек. — М.: Медицина, 1988. — 272 с.
2. Орлова О.Р. Применение Ботокса (БТА) в клинической практике: Рук-во для врачей / О.Р. Орлова, Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2000. — 205 с.
3. Справочник терапевта / Матвейков Г.П., Манак Н.А., Сорока Н.Ф. и др.; Сост. и ред. Г.П. Матвейков. — Мн.: Беларусь, 2000. — 846 с.

4. Balash Y. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options / Y. Balash, N. Giladi // *Eur. J. Neurol.* — 2004. — Vol. 11, № 6. — 361-370.

5. Bhidayasiri R. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations / R. Bhidayasiri, F. Cardoso, D.D. Truong // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13, Suppl. — P. 21-29.

6. Elston J.S. The management of blepharospasm and hemifacial spasm / J.S. Elston // *J. Neurology.* — 1992. — Vol. 239, № 1. — P. 5-8.

7. Jankovic J. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia / J. Jankovic, K.S. Schwartz // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43, № 4. — P. 834-836.

8. Rieder C.R. et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm // *Clin. Neuropharmacol.* — 2007. — Vol. 30, № 1. — P. 39-42.

9. Simpson et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70, № 19. — P. 1699-1706.

Получено 17.02.12 □

Ліхачов С.О., Вєєвник О.В.

Республіканський науково-практичний центр неврології і нейрохірургії, м. Мінськ, Республіка Білорусь

ВІДСУТНІСТЬ ЕФЕКТУ БОТУЛІНОТЕРАПІЇ БЛЕФАРОСПАЗМУ, ОБУМОВЛЕНА ЛОКАЛЬНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ

Резюме. У Республіці Білорусь препарат ботулотоксину типу А (БТА) диспорт для лікування краніальної м'язової дистонії і лицьового геміспазму застосовується з 2001 року. Лікарські засоби БТА діють як пресинаптичний блокуючий агент у холінергічних нервових закінченнях, приводячи до локального порушення скоротливої здатності м'яза. Сумарна початкова доза диспорту при блефароспазмі (БС) становить 120 ОД на кожне око та вводиться підшкірно в 4 точки над круговим м'язом ока. Під нашим спостереженням знаходилося 86 пацієнтів із БС, яким було виконано 312 ін'єкцій препарату. Позитивний ефект відзначили в 99 % (309) випадків, у одного пацієнта була зареєстрована ремісія. У 1,0 % (3) випадків в одного й того ж хворого ефекту від введення препарату не було.

У статті описуються можливі причини неефективності ботулінотерапії при БС. Проаналізований випадок із власної практики, коли найбільш вірогідною причиною резистентності пацієнта до ботулінотерапії була зміна тканин параорбітальної ділянки внаслідок склеродермії. Підкреслюється роль стану шкірних покривів, зміна якого може стати механічною перешкодою для нормального розподілу препарату та реалізації його терапевтичного ефекту.

Ключові слова: блефароспазм, ботулотоксин типу А, ефективність лікування.

Likhachev S.A., Veyevnik Ye.V.

Republican Scientific and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

LACK OF EFFECT OF BOTULINUM TOXIN TREATMENT FOR BLEPHAROSPASM DUE TO LOCAL SCLERODERMA

Summary. Botulinum toxin type A (BTA) dysport is used for treatment of cranial muscular dystonia and hemifacial spasm in Belarus since 2001. BTA preparations act as presynaptic blocking agent in nervous terminations leading to local disability of muscle contraction. The total initial dose of dysport in blepharospasm (BS) is 120 U per eye and is administered subcutaneously in 4 points above orbicularis oculi muscle. 86 patients suffered from blepharospasm were treated with dysport: 312 injections were conducted. Therapeutic effect was registered in 99 % (309) of cases, remission was observed in 1 patient. In 1.0 % (3) of cases in the same patient the drug wasn't effective.

The article presents possible reasons of botulinum toxin therapy failure in BS. There had been analyzed own case study, when para-orbital tissue change due to scleroderma was most probable reason of patient's resistance to botulinum toxin therapy. There was accentuated role of skin's condition. The changes of skin may become a mechanical obstacle for normal distribution of the remedy and realization of its therapeutic effect.

Key words: blepharospasm, botulinum toxin type A, effectiveness of therapy.