



World class.

 **Dysport®**

CLOSTRIDIUM BOTULINUM TYPE A TOXIN-HAEMAGGLUTININ COMPLEX

Developed by experts. Chosen by specialists worldwide.

Открытие ботулинического токсина

- 1000 лет назад: Лео Бизантум - указ о запрещении употребления кровяной колбасы

Первая экспериментальная работа

- В 1817 г. немецкий врач и поэт Жюстиус Кернер впервые опубликовал полное описание клинических симптомов заболевания, связанного с употреблением в пищу загрязненных продуктов.
 - Развитие идеи возможного терапевтического использования яда при лечении патологически повышенной возбудимости нервной системы.

Выделение бактерии *C. botulinum*

- Спустя 80 лет после опубликования работы Кернера в 1897 г. бельгийский микробиолог Эмиль ВанЭрменгем выделил бактерии, ответственные за эти пищевые отравления: *Clostridium botulinum*.

Молекула Clostridium botulinum



- Clostridium botulinum - анаэробная бактерия, продуцирующая теплоустойчивые споры, которые прорастая вырабатывают токсин, называемый ботулиническим токсином.

Штаммы ботулинического токсина

- Существует 7 серотипов ботулинических токсинов (А, В, С1, С2, D, Е, F и G) вырабатываемых различными штаммами *Clostridium botulinum*. За исключением типа С2, все они являются нейротоксинами.
- Серотип А обладает наиболее сильным действием (*самый сильный из всех известных биологических ядов - в 375 тысяч раз активнее яда гремучей змеи*)

Первое клиническое применение

- В 1946 г. американский исследователь Эдвард Шанц выделил и получил в чистом виде ботулинический токсин типа А.
- В 1977 году Алан Скотт сделал инъекцию ботулинического токсина первому пациенту, страдавшему косоглазием в 1977 г.

История применения БТ

- 1989 - Ботокс разрешен к применению в США
- 1990 - Диспорт разрешен к применению (Великобритания)
- 1994 - регистрация Ботокса в России (неврология)
- 1999 – регистрация Диспорта в России (неврология)
- 1999 - Миоблок (нейроблок) (БТ типа В) начало регистрации
- 2000 – Китай – третий БТ типа А
- 2001 – Германия (Мерц) - четвертый препарат БТ типа А
- 2003 – Эстетокс А (Китай)

- 17 февраля 2004 – регистрация показания по применению Диспорта в эстетической медицине (Россия)

Разработка и производство Диспорта

- Коммерческие соглашения с Центром Прикладной Микробиологии и Исследований (CAMR) в городе Porton Down помогли компании «Porton Products Limited» разработать и продавать на рынке британскую форму ботулинического токсина типа А с коммерческим названием Диспорт®
- Porton Products Limited преобразовалась в Speywood Pharmaceuticals Limited, которая затем была приобретена Ipsen Group.
- Название «Dysport®» является комбинацией слов «Dystonia» и «Porton».

Форма выпуска препарата



Диспорт включает в себя комплекс из ботулинического токсина типа А и другого протеина, нетоксичного и неактивного, называемого гемагглютинин.

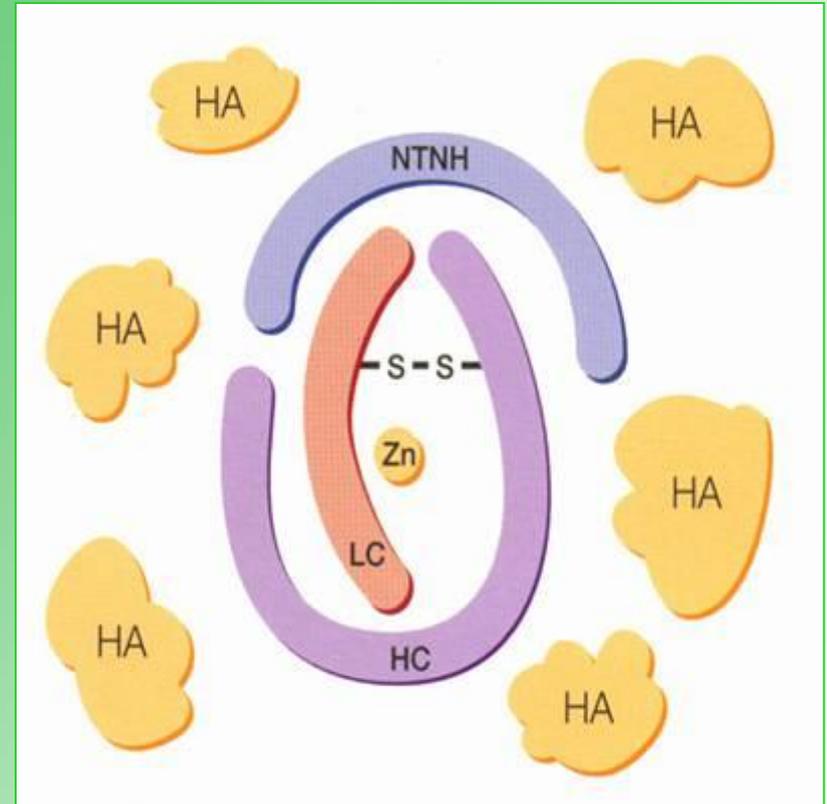
Этот устойчивый токсин-гемагглютининовый комплекс выделяют из культур штаммов *Clostridium botulinum*.

Лиофилизированный порошок белого цвета содержащий 500U *Clostridium botulinum* типа А

Срок годности: 12 месяцев

Структура молекулы Диспорта

- **HC** – тяжелая цепочка
100kD (848 аминокислот)
- **LC** – легкая цепочка
50kD (448 аминокислот)
- **HA** – гемагглютинин
- **NTNH** – нетоксиновые-негемагглютининовые белки
- **S-S-** дисульфидный мостик



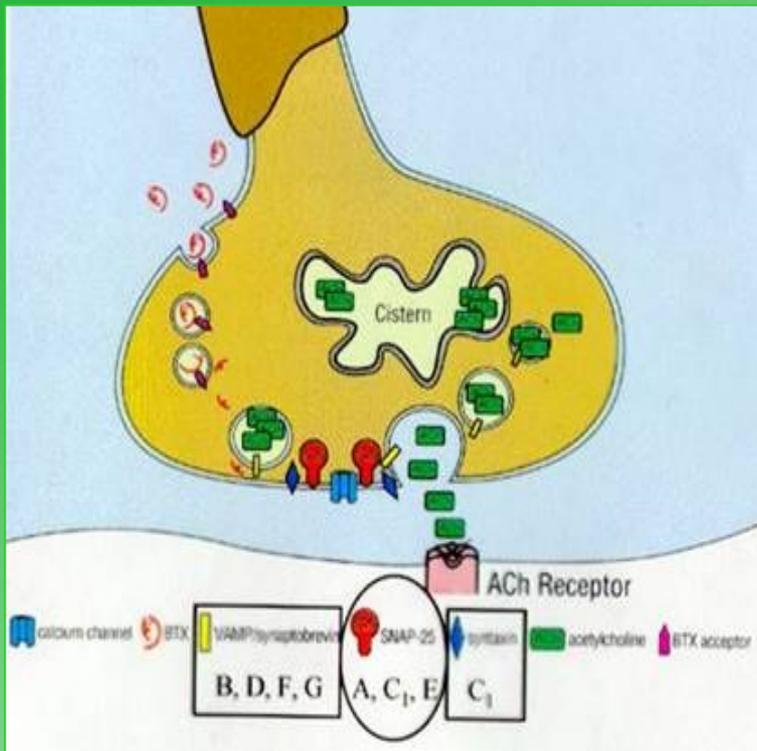
Общий вес молекулы 150 kD

Активная форма молекулы

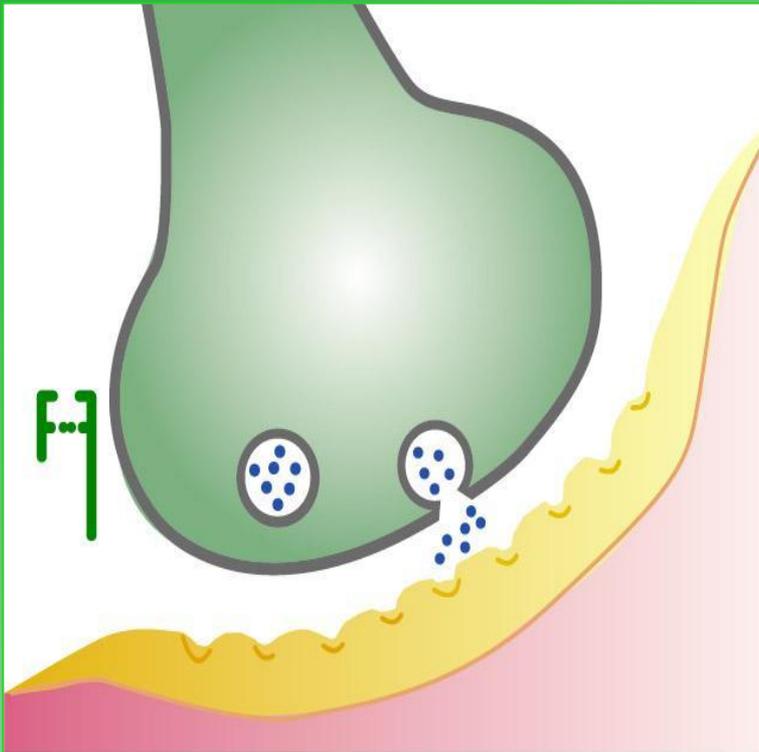
- Активная форма токсина включает в себя две цепочки: одну тяжелую и одну легкую, которые соединены друг с другом дисульфидной связью .
 - легкая цепь является токсичной фракцией молекулы,
 - тяжелая цепь отвечает за специфику того или иного серотипа.

Механизм действия Диспорта

Ботулотоксин типа А
блокирует
высвобождение
ацетилхолина в нервно-
мышечном соединении,
что приводит к снятию
мышечного спазма в
области инъекции

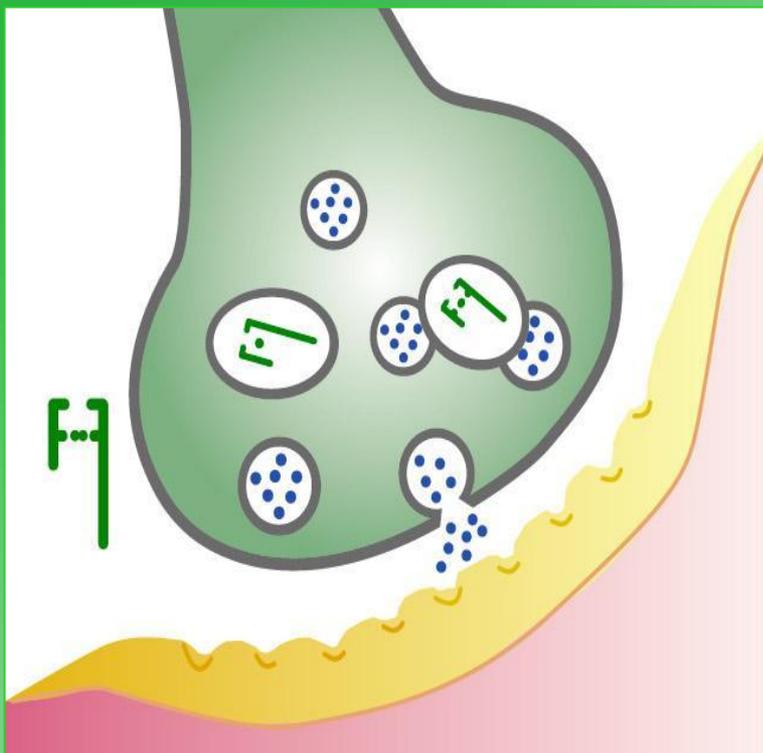


Связывание с пресинаптической мембраной (тяжелая цепь)



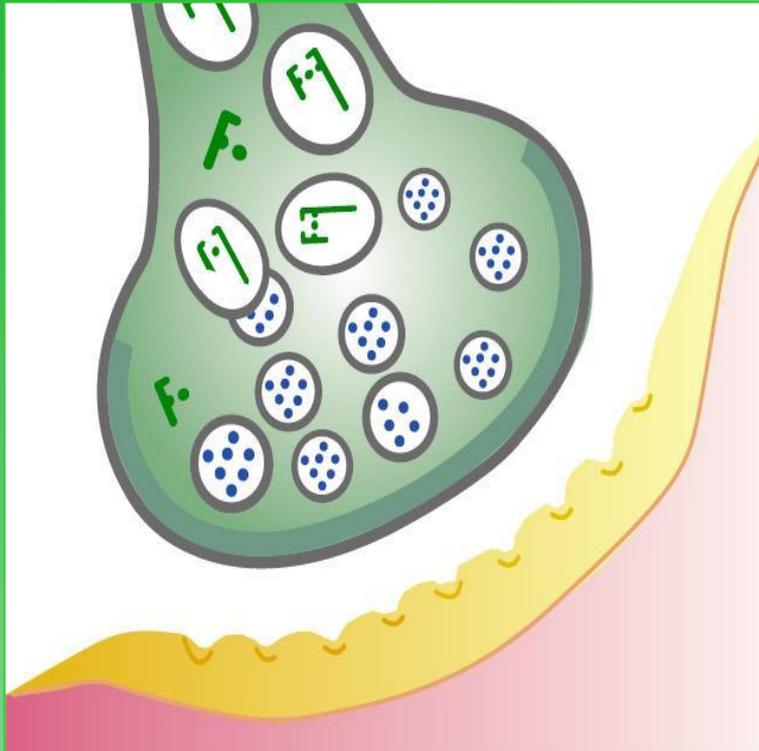
- Тяжелая цепь ботулинического токсина быстро (1-2 часа), избирательно и необратимо связывается с рецепторами, располагающимися на синаптической мембране мотонейрона

Эндоцитоз токсина в нервное окончание (интернализация)



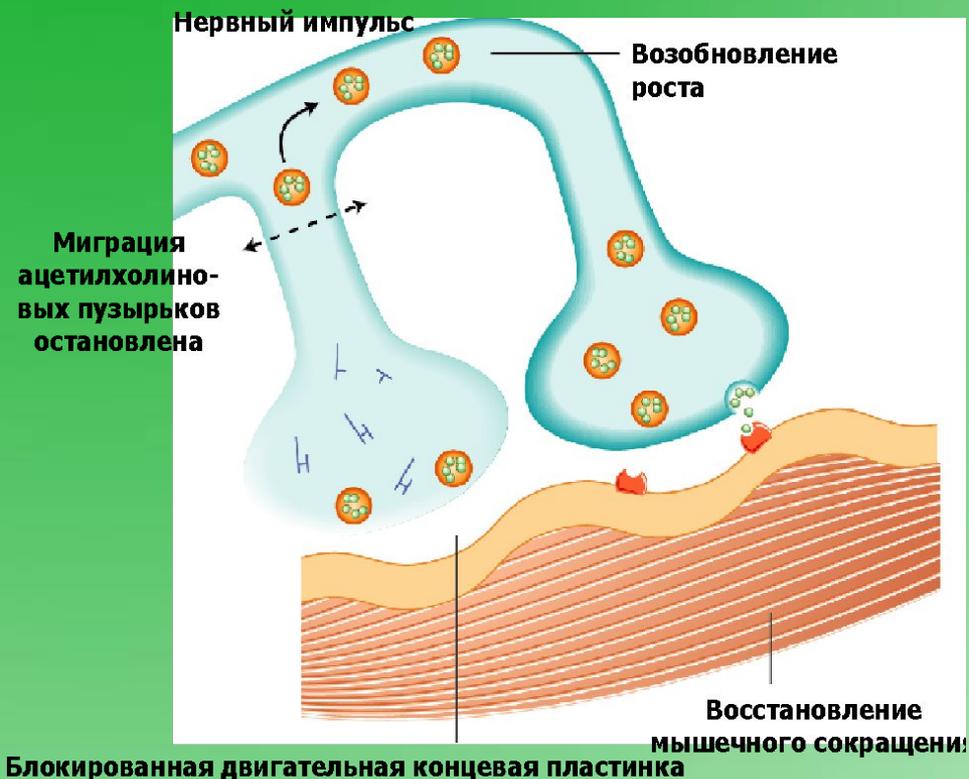
- Ботулинический токсин проникает в цитоплазму нейрона.
- В цитоплазме тяжелая цепь токсина разделяется на два фрагмента ферментом под названием трипсин и становится неактивной.

Ингибирование выделение ацетилхолина



- Легкая цепь ботулинического токсина расщепляет протеин SNAP-25 (*синапсомальный ассоциированный протеин весом 25 kDa*), необходимый для экзоцитоза ацетилхолина.
- Расщепление этих белков препятствует транспорту и соединению пузырьков ацетилхолина с пресинаптической мембраной и выделению нейротрансмиттеров.

Спрутинг



- В ответ на паралич нерва, начинают развиваться новые синапсы, благодаря процессу прорастания аксональных окончаний.
- Данный феномен известен как нейрональная пластичность или «спрутинг».
- Этот процесс приводит к восстановлению нервно-мышечной трансмиссии, и объясняет обратимый эффект ботулинического токсина.

Денервация

Размер поля постинъекционной денервации определяется:

- дозой введенного токсина
- объемом вводимого раствора
- множественностью точечных инъекций
- локальной точностью введения

Реиннервация

- Процесс претерпевает обратное развитие в течение 3-4 месяцев.
- Восстановление передачи нервного импульса (*и возвращение клинических симптомов*) происходит постепенно, по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой.

ВАЖНО!!!

- Препарат не распространяется через розничную аптечную сеть
- Препарат не отпускается пациентам
- Инъекции проводятся исключительно врачами, прошедшими курс обучения по препарату Диспорт и получившими сертификат

Единицы активности Диспорта

- 1 единица Диспорта – специфическая удельная мера активности только для препарата Диспорт
- Каждый флакон ботулинического токсина содержит 500 Speywood единиц препарата, где одна единица представляет собой количество, которое при внутрибрюшинном введении убивает 50% животных в группе из 18-20 мышей (LD50 = смертельная доза, убивающая 50 % мышей).
- До получения коммерческого препарата токсин-гемагглютининовый комплекс разводят в растворе лактозы и человеческого альбумина до лиофилизации. Один флакон содержит 125 μg 20%-го раствора альбумина и 2.5 мг лактозы.

Соотношение единиц разных ботулотоксинов А

Диспорт	3	10	20	50	100	150	200	250	500
Другие ботулотоксины типа А	1	3	7	17	33	50	67	83	167

Данное соотношение приведено при рекомендуемом разведении Диспорта в 2,5 мл 0,9% NaCl

Дезактивация оставшегося раствора

ОСТАВШИЙСЯ ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ РАСТВОР СЛЕДУЕТ
ИНАКТИВИРОВАТЬ РАСТВОРОМ ГИПОХЛОРИТА
НАТРИЯ (СОДЕРЖАЩИМ 1% АКТИВНОГО ХЛОРА)

Все вспомогательные материалы, оставшиеся после применения Диспорта должны быть обработаны в соответствии со стандартной больничной практикой

Показания к применению*

1. Блефароспазм
2. Гемифациальный спазм
3. Спастическая кривошея
4. Спастичность руки после инсульта
5. Динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью, у детей с ДЦП с 2-х летнего возраста
6. Лечение гиперкинетических (мимических) складок (морщин) лица

**Инструкция по применению*

Противопоказания к применению Диспорта*

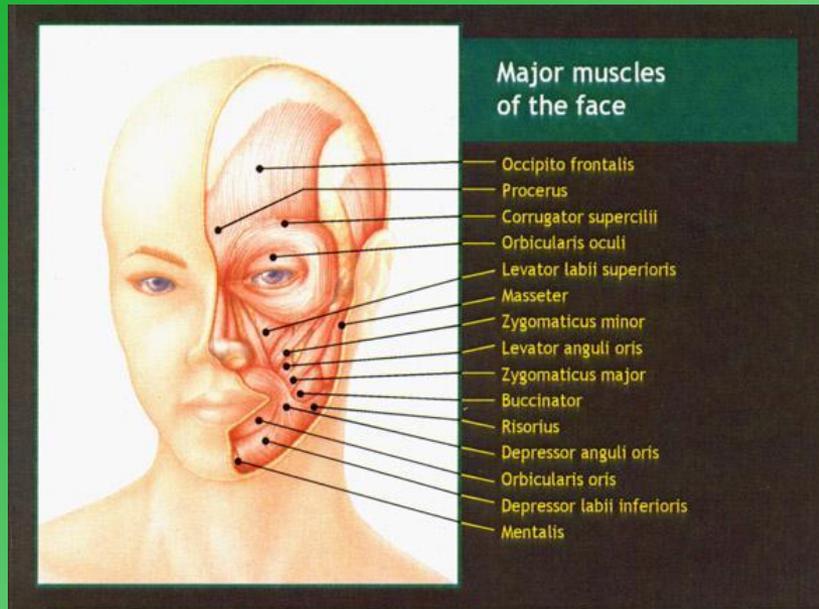
- Заболевания с нарушением холинергической нейротрансмиссии: Myasthenia gravis, синдром Ламберта-Итона
- Гиперчувствительность к компонентам препаратов ботулотоксина
- Инфекция в месте введения
- Генерализованные двигательные расстройства
- Беременность, кормление грудью
- Осторожно при заболеваниях с нарушением свертываемости крови

**Инструкция по применению*

Что такое блефароспазм?

- Блефароспазм - спазм круговой мышцы век, рефлекторное явление, поражение круговой мышцы глаз с частичным или полным их закрытием, сопровождается патологическими непроизвольными подергиваниями век.
 - Возникает при попадании в глаз инородного тела, ожоге глаза и придаточного аппарата, ранении глазного яблока, язве роговицы, ее перфорации. Рефлекторный спазм может быть при раздражении веточек тройничного нерва (при заболевании зубов или полипов в носу), симптомом при раздражении мозговых оболочек, а также как проявление истерии.

Диспорт при блефароспазме



Мышцы-мишени:

- m. orbicularis oculi
- m. temporalis
- m. masseter
- Другие....

Средние дозы:	150-300ЕД
Эффективность:	более 90%
Начало эффекта:	3-7 дней
Длительность:	2-10 месяцев

Лечение блефароспазма

Доза	Начальная: 120 единиц на каждый глаз Повторная: может быть снижена до 80 единиц на каждый глаз
Разведение	2,5 мл 0,9% NaCl
Содержание единиц	200 единиц в 1 мл 20 единиц в 0,1 мл
Введение	Подкожное
Инъецируемые мышцы	Верхняя и нижняя орбитальная мышца каждого глаза Внутренняя часть: 20 единиц (0,1 мл) Наружная часть: 40 единиц (0,2 мл)
Точки инъекций	По 4 точки на каждый глаз Не инъецировать центр верхнего века

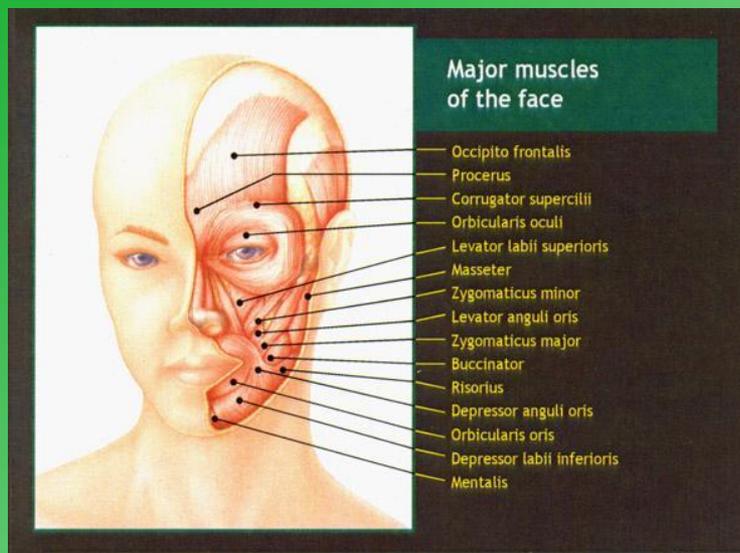
Что такое Гемифациальный спазм?

- Возникновение не поддающихся контролю мышечных сокращений с одной стороны лица, «скованность» мышц.
- Заболевание характеризуется клонико - тоническими не ритмичными и безболезненными судорогами мышц, которые длятся от нескольких секунд до нескольких минут.
- Причина - компрессия n. facialis артерией в задней черепной ямке
- В тяжелых случаях иногда прибегают к хирургическому лечению - декомпрессии лицевого нерва, частичной перерезки лицевого нерва или его алкоголизации.

Клиника гемафациального спазма

- Болезнь начинается со спазма круговой мышцы глаза, затем постепенно захватывает всю мускулатуру лица.
- В период развернутого приступа наморщивается лоб, закрывается глаз, кончик носа отклоняется в больную сторону, угол рта - кнаружи и кверху.
- Чаще встречается левосторонняя форма. Вне приступа функция лицевого нерва сохранена. Чаще болеют женщины в пожилом возрасте.

Диспорт при гемифациальном спазме



—Мышцы-мишени:

- m. orbicularis oculi
- m. zygomaticus
- m. platyzma

Средние дозы:

75-150ЕД

Эффективность:

более 90% (до 100%)

Начало эффекта:

1-7 дней

Длительность:

4-6 и более месяцев

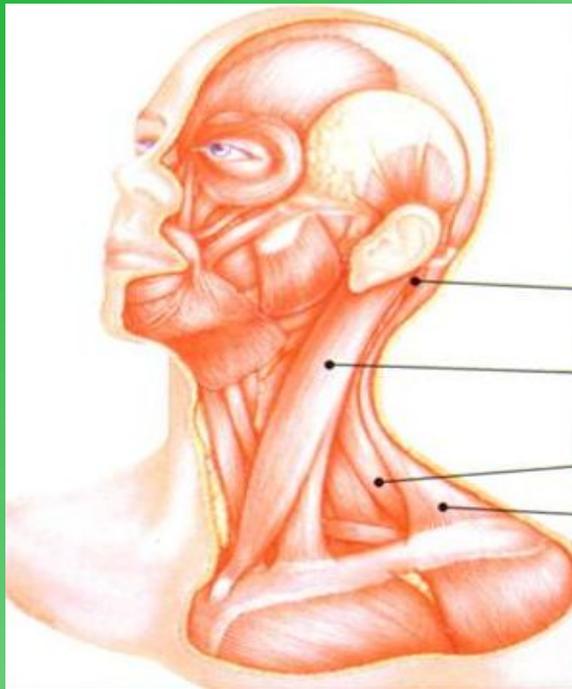
Лечение гемифациального спазма

Доза	120 единиц распределенных соответственно мышцам
Разведение	2,5 мл 0,9% NaCl
Содержание единиц	200 единиц в 1 мл 20 единиц в 0,1 мл
Инъецируемые мышцы	Глазничная мышца – 20 единиц (0,1 мл) Лицевые мышцы – по 20 единиц (0,1 мл)
Точки инъекций	По 1 точке на каждую мышцу Не инъецировать центр верхнего века

Что такое спастическая кривошея?

- Спастическая кривошея - дистонический гиперкинез с преимущественной локализацией в мышцах шеи, характеризующийся насильственным поворотом головы.
- Патологически напряженные мышцы шеи фиксируют голову в неестественно наклоненном или развернутом положении и сопровождаются патологическим движением.

Спастическая кривошея



m. Splenius capitis

m. Sternocleidomastoideus

m. Levator scapulae

m. Trapezius

Средние дозы:	500ЕД
Эффективность:	более 90%
Начало эффекта:	7-14 дней
Длительность:	4-6 и более месяцев

Дозировки Диспорта для лечения спастической кривошеи

ROTATORY(вращательная)

150 Ед в contrlateral m.Sternocleidomastoideus (0,3 ml)

350 Ед в ipsilateral m.Splenius captius (0,7 ml)

LATEROCOLLIS (наклон к плечу)

150 Ед в ipsilateral m.Sternocleidomastoideus (0,3 ml)

350 Ед в ipsilateral m.Splenius captius (0,7 ml)

ИЛИ

100 Ед в ipsilateral m.Sternocleidomastoideus (0,2 ml)

300 Ед в ipsilateral m.Splenius captius (0,6 ml)

100 Ед в ipsilateral m. Trapezius (0,2 ml)

Дозировки Диспорта при спастической кривошее

RETROCOLLIS(наклон назад)

по 250 Ед в каждую м. Splenius capitis (2 x 0,5 ml)
Последующие инъекции могут быть выполнены билатерально в м. Trapezius через 6 недель.

Последующее лечение

Дозировка Диспорта может варьировать в зависимости от клинического эффекта и возможных побочных реакций.

Терапевтические дозы Диспорта определяются в пределах от 250 до 1000 единиц

Побочные эффекты терапии

- В тех случаях, когда инъекции выполняются слишком глубоко или в неправильно выбранных местах, побочные эффекты заключаются во временной парализации прилегающих групп мышц.
- Побочные эффекты также могут быть вызваны обострением предшествовавших заболеваний или вследствие проведения коррекции для улучшения состояния пациента.

Эффекты могут проявляться в первые часы после инъекции и исчезать в течении 2-4 недель после введения препарата

Осложнения при терапии блефароспазма и гемифациального спазма



- Птоз верхнего века
- диплопия (*двоение в глазах*)
- Симптомы, являющиеся результатом распространения паралитического эффекта на мышцы лица.
- В связи с редуцированным морганием могут также возникнуть кератит и сухость век. В таком случае может потребоваться использование искусственной слезы.

При терапии спастической кривошеи

- Дисфагия:
 - В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании частота возникновения дисфагии составляла 29% в группе пациентов, получивших 500ЕД Dysport®, и 10% в группе лечения плацебо.
 - Данный эффект зависит от дозы препарата и наиболее часто появляется в результате инъекций в m. sternocleidomastoideus. В подобных случаях может потребоваться легкая диета до исчезновения симптомов
- Слабость мышц шеи,
- Сухость во рту и изменения голоса.

Этиология спастичности

- Цереброваскулярная болезнь
 - последствия инсульта
- Последствия травм:
 - повреждения головного мозга
 - повреждения спинного мозга
- Рассеянный склероз
- Детский церебральный паралич
- Иные повреждения или расстройства с вовлечением пирамидных путей

Спастичность

ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ



Балльная шкала Ашворт для оценки спастичности

Баллы	Характеристика
0	Нет повышения мышечного тонуса
1	Лёгкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся в начальном напряжении и быстром последующем облегчении
1+	Лёгкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся напряжением мышцы менее, чем в половине всего объёма пассивных движений
2	Умеренное повышение мышечного тонуса в течение всего объёма движений, при этом пассивные движения легко осуществляются
3	Значительное повышение мышечного тонуса, пассивные движения затруднительны
4	Паретичную часть конечности нельзя полностью согнуть или разогнуть (сгибательная или разгибательная контрактура)

Цели лечения постинсультной спастичности

- улучшение функциональных возможностей пациента
- лечение боли и мышечных спазмов
- облегчение физиотерапевтических занятий
- облегчение ухода за обездвиженным больным
- устранение косметического дефекта

Общие направления лечения постинсультной спастичности

- Лечебная гимнастика, тренировка ходьбы и других двигательных актов
- Физиотерапия, использование вспомогательных средств
- Применение антиспастических лекарственных препаратов
- Инъекции ботулинического токсина

Применение Диспорта при спастичности

Разведение
1 мл 0,9%
NaCl



Мышцы-мишени:

- m. biceps brachii,
- m. triceps brachii,
- mm. flexores carpi
- mm. flexores digitorum

Дозы:	400-1500ЕД	DYSPOSPORT®
Начало эффекта:		7-14 дней
Длительность эффекта:		3-4 месяца

Побочные эффекты терапии

- Мышечная слабость:
 - В двух пилотных исследованиях применения Диспорта при лечении постинсультной спастичности мышц руки наиболее часто сообщалось о таких побочных эффектах, как инфекция (8.2%), гриппоподобный синдром (6.1%), сухость во рту, миастения¹, боль, запор, диарея, фарингит и сонливость (средняя частота возникновения 4.1% для каждой побочной реакции).
- Большинство данных побочных эффектов исчезали в течение 2 недель.

¹. Миастения: прогрессирующее и состояние, характеризующееся излишней утомляемостью мышц, быстро увеличивающейся при нагрузке.

Детский церебральный паралич

- Детский церебральный паралич (ДЦП) - полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие раннего органического поражения центральной нервной системы.

- 10% населения в мире – инвалиды

(ВОЗ, 2002)

- В России 50-100 тысяч дети с ДЦП

Распространенность

- Развивается внутриутробно, в период родов или в первые месяцы жизни
- На 1000 детей, рожденных живыми и достигших 12 месяцев – от 2,1 до 5,5 случаев
- ДЦП часто «исчезает» , если диагностирован в течении первого года жизни
- В 20-30% случаев не удастся установить причину заболевания
- ДЦП развивается у 60-70% недоношенных детей с массой тела 500-750 гр.

Этиологические факторы

- Инфекции (токсоплазмоз, краснуха, герпес и т.д.)
- Внешние факторы (токсины, тератогены)
- Плацентарные факторы (предлежание плаценты, отслойка плаценты, двойня с общей плацентой)
- Преждевременные роды
- Родовая асфиксия
- Наследственные факторы
- Др....

ДЦП. Клинические проявления

Двигательные нарушения часто сочетаются с чувствительными расстройствами, задержкой речевого и психического развития, судорогами.

- Нарушения мышечного тонуса (гипо- или гипертонус) – 100%
- Нарушения координации движений, нарушение устойчивости (атаксия, дистония) – 60-80%
- Судороги - в 50% более характерны для ДЦП со спастической квадриплегией
- Гидроцефалия - 20-30%
- Нарушения зрения – 40%
- Нарушения речи - 80%
- Глухота – 20%
- Нарушение прикуса – почти 100%
- Сколиоз – 50-65%
- Дислокация/ дисплазия бедренного сустава – 40%

Последовательность развития патологических изменений при ДЦП

- Спастическая мышца укорочена
- Напряжение сухожилия, нарушение трофики и уменьшение его длины
- Тугоподвижность сустава
- Отставание пораженных конечностей в росте
- Обездвижение больного (в тяжелых случаях)

Этапность в лечении церебрального паралича

- Первые два года - стимуляционные методики:
нормализация психомоторного развития, развитие сенсорных функций, речевое развитие
- От 2 до 5 лет борьба с патологически высоким мышечным тонусом лет, коррекция двигательных нарушений и профилактика контрактур
- В 5-10 лет коррекция сформированного патологического паттерна движения. Коррекция динамических и фиксированных контрактур

Виды лечения при ДЦП

Медикаментозное лечение:

- миорелаксанты центрального и периферического действия, бензодиазепины -системный эффект
- феноловые, спирт-новокаиновые блокады, алкоголизация нерва, введение ботулинического токсина типа А- локальный эффект

Хирургическое лечение:

- на мышцах и связках- мио- и тенотомия
- на суставах-корректирующая остеотомия
- дорзальная ризотомия
- стереотоксические операции

Задачи ботулинотерапии

Краткосрочные

- улучшить функцию конечности
- уменьшить боль и дискомфорт
- улучшить самообслуживание

Долгосрочные

- Предотвратить изменения в мышечной ткани, удлинить мышечные волокна, улучшить рост конечности
- Предотвратить развития динамичных и фиксированных контрактур
- Предотвратить изменения в сухожилиях, деформаций и дистопий в суставах и в скелете в более позднем периоде
- Избежать или отодвинуть сроки операции

Абсолютные показания для применения Диспорта

- Спастические формы ДЦП (диплегия, гемиплегия) и дистонические формы ДЦП при относительной сохранности когнитивных функций
- Сохранность функции мышцы
- Наличие динамичной контрактуры
- Возможность использования функции мышц синергистов и антагонистов
- Сохранность мотивационного поведения

Абсолютные противопоказания применения Диспорта при ДЦП

- Атонически- астатическая форма
- Наличие фиксированной контрактуры, дистопии (вывиха) сустава
- Выраженное изменение мышечного волокна со снижением мышечной активности
- Выраженное поражение головного мозга и невозможность использования синергистов и антагонистов

Динамическая деформация стопы у детей с ДЦП с 2-х лет



Мышцы-мишени:

- m.gastrocnemius,
- m.soleus,
- m.tibialis posterior.

Разведение:

в 1 мл 0,9 % раствора NaCl

Средние дозы:

30-10 ЕД/кг

Начало эффекта:

7-14 дней

Эффект:

3-6 месяцев

Дозы Диспорта для лечения ДЦП

- Доза в 30 единиц на 1 кг массы тела ребенка делится поровну между икроножными мышцами.
- При поражении только одной икроножной мышцы в нее вводят дозу из расчета 15 единиц на 1 кг массы тела.
- Максимальная доза у детей 1000 ЕД
- Препарат вводится в 1-2 точки мышцы

Факторы, влияющие на эффективность терапии БТА при ДЦП

- Реалистичные цели применения Диспорта
- Состояние организма (инфекционные процессы, интоксикации, стресс)
- Правильный подбор пациентов
- Правильный выбор мышцы, расчет дозы с учетом активности и размеров мышцы, массы тела ребенка
- Соблюдение технологии введения, хранения, разведения препарата
- Активная разъяснительная работа с семьей
- Проведение индивидуальной программы лечения с использованием средств комплексной реабилитации

Вывод

1. Диспорт является локальным препаратом в лечении мышечных проявлений ДЦП у детей
2. Чем меньше возраст пациента, тем выше эффективность применения БТА в комплексной терапии (но не менее 2-х лет)
3. Диспорт открывает возможность для проведения регулярных программ комплексной реабилитации
4. БТА способствует овладению новыми навыками детьми с ДЦП
5. Коррекция патологического стереотипа движения Диспортом способствует улучшению качества жизни детей и увеличивает их социальную значимость.