

Опыт применения

Ботулотоксина -А

в лечении

Паралитического косоглазия

**Малышева
Нина Александровна**

К.М.Н., врач офтальмолог, страбизмолог

Паралитическое косоглазие

Врожденное
паралитическое косоглазие

Приобретённое паралитическое
косоглазие

↓ угнетение снижение ↓

Развитие функций монокулярного
и бинокулярного зрения

Зрительный и физический
дискомфорт

Снижение социальной
и профессиональной адаптации
пациентов

Косметический дефект

Этиология паралитического косоглазия

Сравнительный анализ этиологии параличей ЧМН у детей и взрослых

Этиология	до 17 лет	старше 18 лет
Идиопатическая	14,4%	26,9%
Травматическая	42,5%	15,4%
Онкологическая	16,9%	15,2%
Сосудисто-диабетическая	—	16,9%
Аневризматическая	1,3%	4,5%
Другие причины	25%	21,1%

Richards B.W., Jones F.R., Younge B.R. - 1992

Классификация паралитического косоглазия

По моменту возникновения паралича:

- поздно приобретённая форма
- врождённая форма
- рано приобретённая

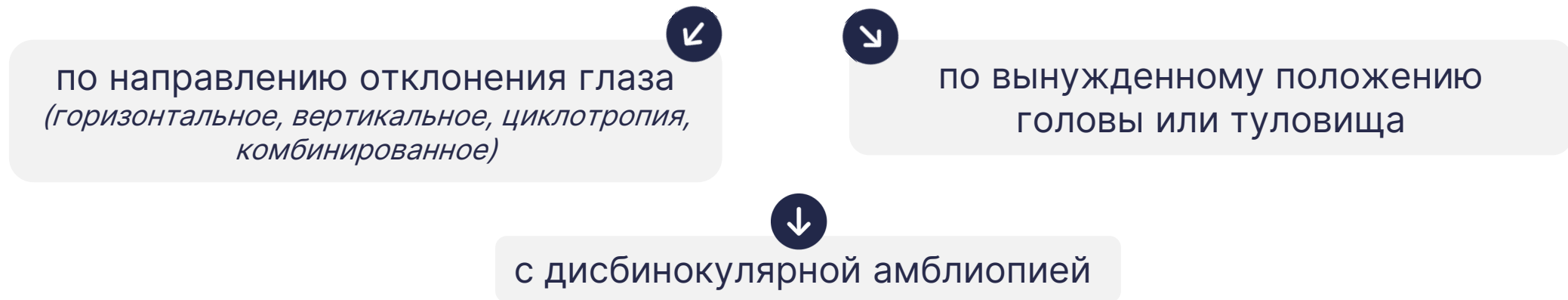
По поражённому ЧМН:

- III пара (n. oculomotorius) — полный, изолированный
- IV пара (n. trochlearis)
- VI пара (n. abducens)
- Комбинированные

По этиологии:

родовая травма, гипоплазия ядер ЧМН, аномалии волокон, аплазия или гипоплазия мышц, фиброзные аномалии (врожденные параличи), идиопатический, травматический, онкологический, сосудисто-диабетический, аневризматический и пр. (приобретённые параличи)

По клинике:



По симметричности поражения ЧМН:

Односторонний паралич

Двусторонний паралич
(симметричные, асимметричные,
маскируемые)

По ограничению подвижности в направлении действия паретичной мышцы:

степень-0

при нормальной
подвижности

степень-1

при подвижности
за среднюю линию
на 15-20%

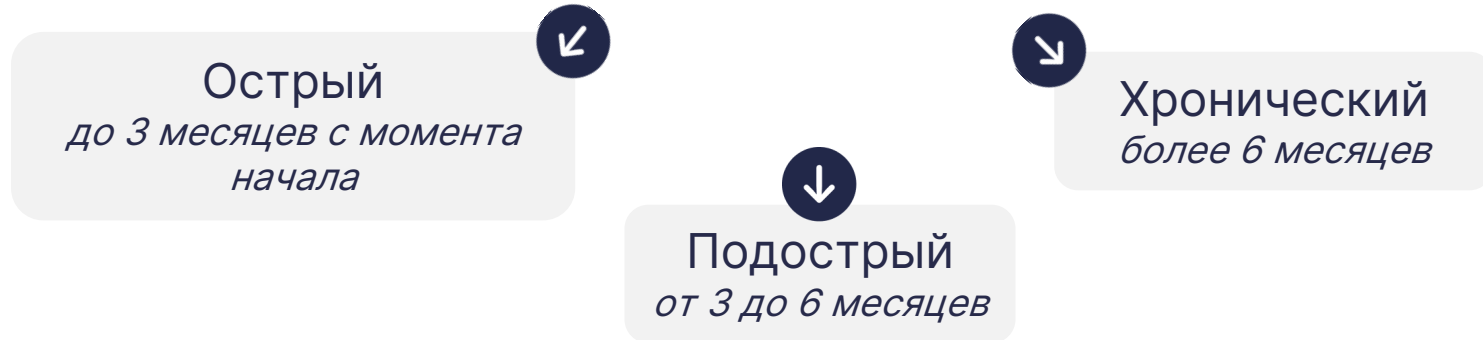
степень-2

при подвижности
до средней линии

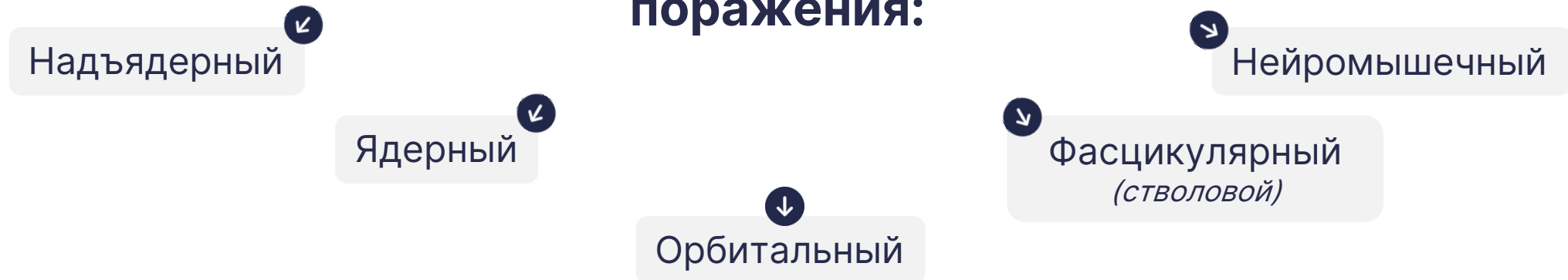
степень-3

при отсутствии
подвижности до средней
линии

По продолжительности развития:



По уровню локализации поражения:



Прогноз самоизлечения паралитического косоглазия

Поражение ЧМН	Полное выздоровление (ортопозиция глаз в первичной позиции)	Частичное восстановление иннервации
Паралич III пары ЧМН	—	45%
Паралич VI пары ЧМН Острый паралич	50%	94%
Паралич VI пары ЧМН Хронический паралич	—	71%
Паралич VI пары ЧМН Возраст младше 8 лет	25%	66% Переход в содружественное косоглазие

При поражении ЧМН на любом уровне в определённой степени возможен регресс заболевания. Тем не менее, **полного восстановления функций поражённых ЭОМ после восстановления иннервации не отмечается никогда**

(Цымбалюк В.И., Жданова В.Н. – 2000, Foster R.S.- 1999, Schiavi C., Orciuolo M. - 1992, Jampolsky A – 1996, Miller N – 1977, ect)

Этапы лечения паралитического косоглазия

Первый этап

Этиологическая помощь (неврологи, нейрохирурги, травматологи, онкологи, педиатры, инфекционисты)

Симптоматическая офтальмологическая помощь (устранении двоения и вынужденного компенсаторного положения головы)

Второй этап

(по окончании периода восстановления глазодвигательных функций экстраокулярных мышц (ЭОМ), вовлечённых в паралич или парез)

Офтальмохирург выполняет хирургическое лечение косоглазия, чаще многоэтапное

Распространенность использования БТА

«В настоящее время лечение с использованием препаратов БТА практикуется более чем в 60 странах»

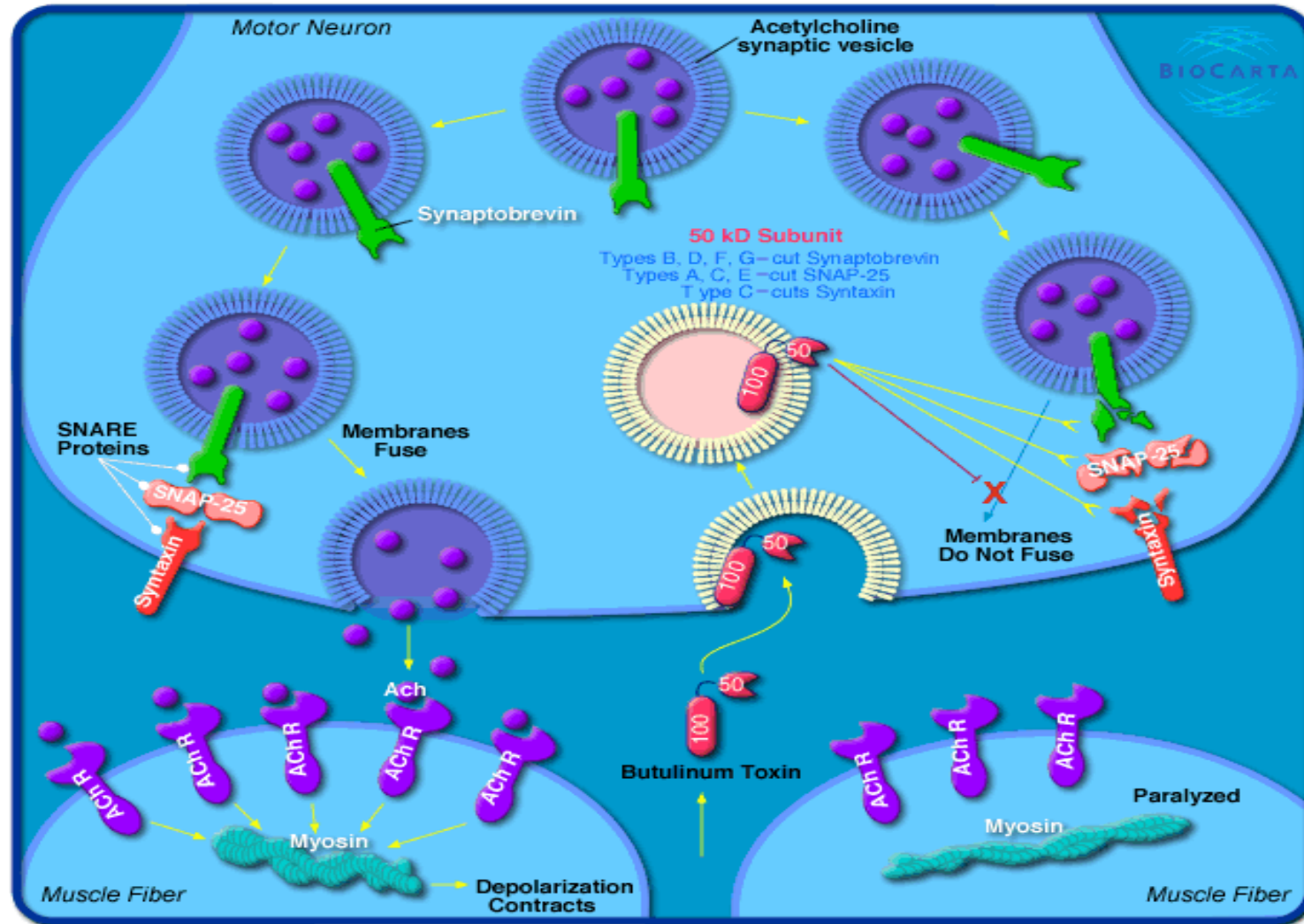
(Hallett M. One man's poison — clinical applications of Botulinum toxin // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — No. 2. — P. 118–120)

«Применение препаратов БТА при лечении различных нарушений глазодвигательной системы является самым высшим достижением прошлого столетия в страбизмологии»

(Gómez de Liaño R., Gómez de Liaño F., Gómez de Liaño P. et al. Aplicación de la toxina Botulínica en Oftalmología. – Barcelona: Ed. Lab. Cusi Farma, 1997. – P. 1–79)



Механизм действия ботулотоксина-А



Нарушение эргономики глазодвигательной системы при паралитическом косоглазии



Недостатки методов

Симптоматическая офтальмологическая помощь

Не восстанавливает работоспособность поражённых ЭОМ

Окклюзия поражённого глаза — бездействие поражённой ЭОМ и развитие амблиопии

Окклюзия здорового глаза — ложной монокулярной проекции при переводе взгляда в сторону действия поражённой ЭОМ приводит к её вторичному бездействию

Очковая призматическая коррекция не применима при выраженном паралитическом косоглазии

Эластичные призмы Френеля при первичной девиации до 15°

Использование прогрессивных эластичных призм Френеля

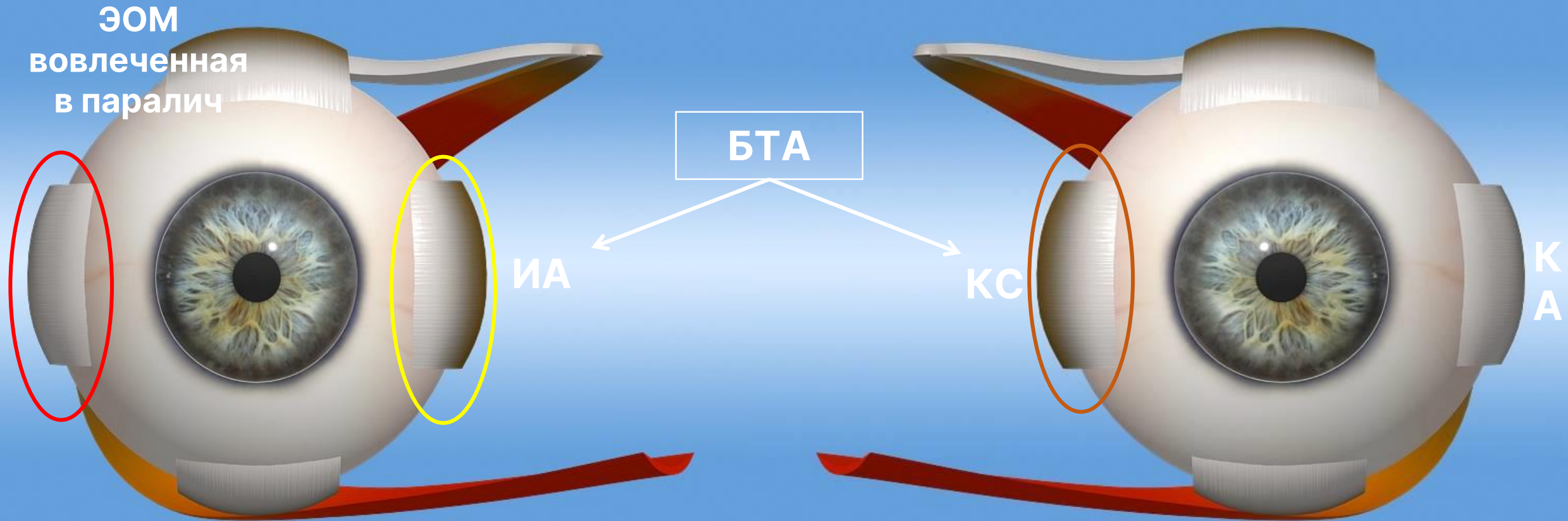
Требует больших материальных затрат пациента и данная методика не применима для помощи детям младшего возраста

Патогенетически обоснованная офтальмологическая помощь

Возможные временные обратимые осложнения (птоз верхнего века, вертикальное косоглазие)

Трудность точного расчёта дозировки (гиперкоррекция)

ЭОМ подвергающиеся хемоденервации



Денервация антагониста в острый и подострый периоды



Преимущества

Симптоматическая офтальмологическая помощь

Устранении диплопии и вынужденного компенсаторного поворота головы

Патогенетически обоснованная офтальмологическая помощь

Сокращение сроков восстановления функции поражённой мышцы

Упрощения в дальнейшем хирургического лечения

Сохранение бинокулярного зрения и фузии

Предотвращения развития амблиопии

Отсутствие диплопии в прямой позиции взора

Хемоденервация антагониста в хроническую стадию заболевания



Хронический паралич экстраокулярных мышц (ЭОМ)



Почему не рекомендовано ждать



В глазодвигательной системе (ГДС) возникают вторичные функциональные и морфологические изменения, которые препятствуют нормальному восстановлению функций пораженных ЭОМ и приводят к возникновению вторичного дисбаланса в ГДС

Показания для использования БТ-А

Острые и подострые параличи

отсутствие улучшения в течении 1-3 месяцев

вертикальное отклонение в прямой позиции с ограничением подвижности взгляда

контрактура ипсилатерального антагониста

третья степень ограничения подвижности

Хронические параличи

поражение VI пары ЧМН

отсутствие улучшения в течении 6-12 месяцев

определение объёма последующей хирургии

Методики введения БТ-А



Интраоперационно в ЗОМ под
непосредственным
визуальным контролем



В субтеноновое пространство в область
проекции ЗОМ, Электромиограф,
соединенный с монополярной иглой-
электродом 27 G

Цель лечения



Создание условий для более полноценного восстановления функций поражённой ЭОМ



Устранение вторичных гипертрофических изменений в ЭОМ



С диагностической целью для установления ведущего звена в паралитическом косоглазии



Дополнительная процедура при проведении хирургического лечения

Методы обследования пациентов

Исследование остроты зрения по таблицам Орловой и Сивцева-Головина

Определение рефракции до и после циклоплегии

В-сканирование структур глаза и орбиты

Биомикроскопия

Прямая и обратная офтальмоскопия

Измерение первичной и вторичной девиации в девяти направлениях взора по Гиршбергу, выраженной в градусах

Оценка степени подвижности и функциональной полноценности ЭОМ

Возрастная норма подвижности глаз в основных направлениях взора (°)

Направление взора	Возраст		
	Младше 5 лет	6-10 лет	Старше 11 лет
Приведение	41	42	43
Приведение-элевация	31	31	29
Элевация	34	30	29
Отведение-элевация	38	35	33
Отведение	56	57	58
Отведение-депрессия	54	56	55
Депрессия	54	57	58
Приведение депрессия	52	57	57

Оценка степени функциональной полноценности ЭОМ (ФП ЭОМ)

Gómez de Liaño 1999

Степень функциональной полноценности ЭОМ	Объём подвижности глаза в направлении действия поражённой ЭОМ
0	Полное отсутствие подвижности
1	Объём подвижности до 25%
2	Объём подвижности от 26 до 50%
3	Объём подвижности от 51 до 75%
4	Объём подвижности от 76 до 100%

Методы обследования пациентов

Исследование ложной монокулярной проекции

Тракционный тест (при условиях общей анестезии)

Исследование характера зрения в условиях жесткой и мягкой гаплоскопии

Определение зоны вынужденного положения головы

Консультация педиатра и невролога

Исследования характера зрения

Клинические характеристики пациентов с односторонним парезом VI пары ЧМН

№	Воз- раст	Пол	Давность заболевания	Вынужденное положение головы	Острота зрения		Рефракция <i>(сферозэквивалент в условиях циклоплегии)</i>	
					Пораженный глаз	Здоровый глаз	Пораженный глаз	Здоровый глаз
1	5,5	Муж.	3,5	Нет	0,5	0,8	Hm 1,25	Hm 1,0
2	6,5	Муж.	1,5	Нет	1,0	1,0	Hm 0,25	Hm 0,5
3	9	Жен.	3	Влево 17° (ХЗ бинокулярное)	1,0	1,0	Hm 0,5	0,0

Клинические характеристики пациентов

№	Первичная девиация (ПД)	ФП ЭОМ	Прямая позиция		Тракционный тест
			ХЗ	Призматическая коррекция	
1	+15 °	1	монокулярное	не корригируется	Положительный
2	+10 °	1	монокулярное	25 призм Д осн. к виску	Положительный
3	+15 °	2	бинокулярное	30 призм Д осн. к виску	Положительный

Объем и результат лечения

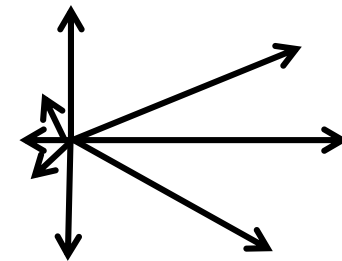
№	Введение БТА в брюшко мышцы		Вынужденное положение головы ч/з 3 мес.	Последующее наблюдение					
	Дозировка ЕД	Осложнения		Срок наблюдения					
				1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
				ПД	ФП ЭОМ	ПД	ФП ЭОМ	ПД	ФП ЭОМ
1	12	Птоз верхнего века 1 степени	Нет	+3 ⁰	2	+ 5 ⁰	2	+7 ⁰	2
2	12	-	нет	0 ⁰	2	0+ 5 ⁰	2	+ 5 ⁰	2
3	15	-	Влево 5 ⁰	+10 ⁰	3	+7 ⁰	3	+10 ⁰	3 МАМО

Клинический пример (пациент №1)

До лечения



Позиция взора	OD	OS
Вправо	+35°	+17° 7° 10°
Прямо	+15°	+25°
Влево	+5°	+10°



Диагноз:

паралитическое сходящееся косоглазие (паралич n.abducens справа) рано приобретенное с дисбинокулярной амблиопией I степени правого глаза.
Гиперметропия I степени обоих глаз

Возраст 5,5 лет, давность заболевания 3,5 года

Анамнез:

на фоне полного здоровья у ребенка возникло косоглазие левого глаза (со слов родителей), при осмотре офтальмологом и неврологом поставлен диагноз – парез n.abducens справа

Vis OD = 0,5н/к Vis OS = 0,8

Рефракция OD sph+1,0 cyl+0,5 ax 47 OS sph+1,0

НКС – по Чермаку

Угол КГ по Гиршбергу OD +20+15 OS до +25+30, призмной коррекцией не компенсируется (требуется более 35 призм Д), на синоптофоре проверить не удалось из-за большого объективного угла косоглазия

X3 монокулярный левое глаза. Отмечена гиперфункция нижней косой мышцы левого глаза

Подвижность OD – ограничения отведения – до 2 градусов (из прямой позиции)

Конвергенция до 5 см, устойчивая.

ФП m.r.l. правого глаза – 1 степени

Проводимое лечение по месту жительства окклюзия здорового глаза на пол дня.

Закончил курс лечения у невролога. Поступил для хирургического лечения косоглазия.

С целью устранения вторичных гипертрофических изменений и подготовки к хирургическому лечению правого глаза, введено 12 ED БТА

Через 1 месяц

до

после



Позиция взора	OD	OS
Вправо	+10 ⁰	0 ⁰
прямо	+3 ⁰	0+7 ⁰
Влево	-5 ⁰	0 ⁰

Подвижность при отведении до 15⁰

ФП m.r.l. правого глаза – 2 степени

ХЗ – монокулярны альтернирующий с призмной компенсацией +10 призм Д осн. к виску

Конвергенция до 15 см

Появилась возможность начать ортоптическое лечение

Через 3 месяца

Диагноз:

паралитическое сходящееся косоглазие (паралич n.abducens справа) рано приобретенное с дисбинокулярной амблиопией I степени правого глаза. Гиперметропия I степени обоих глаз

Состояние после хемоденервации внутренней прямой мышцы правого глаза (3 месяца)

Vis OD = 0,9 Vis OS = 0,9

Подвижность при отведении до 15°

ФП m.r.l. правого глаза – 2 степени

ХЗ – одновременный с призмной компенсацией
+15 призм Д осн. к виску. Конвергенция до 15 см

На синоптофоре СУ=ОУ=+20 $^{\circ}$ – I а-в

Конвергенция до 10 см, устойчивая

ФП m.r.l. правого глаза – 2 степени

Позиция взора	OD	OS
Вправо	+10 $^{\circ}$	0 $^{\circ}$
Прямо	+5 $^{\circ}$	0+7 $^{\circ}$
Влево	-5 $^{\circ}$	0 $^{\circ}$

Через 6 месяцев

до



после



Позиция взора	OD	OS
Вправо	+10 ⁰	+17 ⁰
Прямо	+10 ⁰	+10 ⁰
Влево	+15 ⁰	+15 ⁰

Подвижность при отведении до 12-15⁰

ФП m.r.l. правого глаза – 2 степени

ХЗ – монокулярны альтернирующий с призмной компенсацией +10

призм Д осн. к виску. Конвергенция до 15 см

Появилось неустойчивое слияние однотипных объектов

Диагноз: паралитическое сходящееся косоглазие (паралич n.abducens справа) рано приобретенное с дисбинокулярной амблиопией I степени правого глаза.
Гиперметропия I степени обоих глаз

Состояние после хемоденервации внутренней прямой мышцы правого глаза (6 месяцев)

Vis OD = 0,9 Vis OS = 0,9

Подвижность при отведении до 12-15°

ФП m.r.l. правого глаза – 2 степени

ХЗ – одновременный с призмной компенсацией

+15 призм Д осн. к виску. Конвергенция до 15 см

На синоптофоре СУ=ОУ=+30° – II а – неустойчивое

в режиме раздельного мигания

Конвергенция до 10 см, устойчивая

ФП m.r.l. правого глаза – 2 степени

Позиция взора	OD	OS
Вправо	+10°	+17°
Прямо	+10°	+10°
Влево	+15°	+15°

Результат

Уменьшение угла косоглазия субъективного и объективного

Сохранение полученного результата после окончания действия БТА

Появление подвижности поражённой мышцы, за счёт уменьшения гипертрофических изменений антагониста

Возможность развития бинокулярных функций до оперативного лечения (улучшение результата хирургического лечения)

Выбор более адекватной тактики хирургического лечения

Послеоперационное ведение пациентов

Предпочтение фторхинолонам 3-го поколения – 4 раза в день в течение 7 дней (**Левифлоксацин**)

Дексаметазон – в течение 1–3 недели

Избегать повышенной активности ребёнка в первые сутки после операции

Особенности послеоперационного ведение

Критерии выбора антибиотика

Возможность применения в детском возрасте

Нетоксичность по отношению к ботулотоксину (нельзя аминогликозды и тетрациклины)

Создание достаточной терапевтической концентрации в тканях глаза и достижение максимальных ингибирующих концентрации в очаге воспаления

Безопасность, хорошая переносимость

Быстрое проникновение во все структуры глаза

Устойчивость к развитию резистентности

Максимально широкий антимикробный спектр

Выбор препарата из группы фторхинолонов III поколения (левофлоксацин 0,5%)

Широкий спектр действия (Гр+ и Гр-)

Самая высокая биодоступность

Разрешён в применении у детей с 1 года

Безопасен для тканей глаза

Преимущества перед β -лактамами
антибактериальными препаратами (эффективен
против бактерий резистентных к β -лактамам АП)



Широкий спектр антибактериальной активности

Грам-отрицательные микроорганизмы

Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa
E.coli
Klebsiella spp.
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Enterobacter spp.
Moraxella catarrhalis

Грам-положительные микроорганизмы

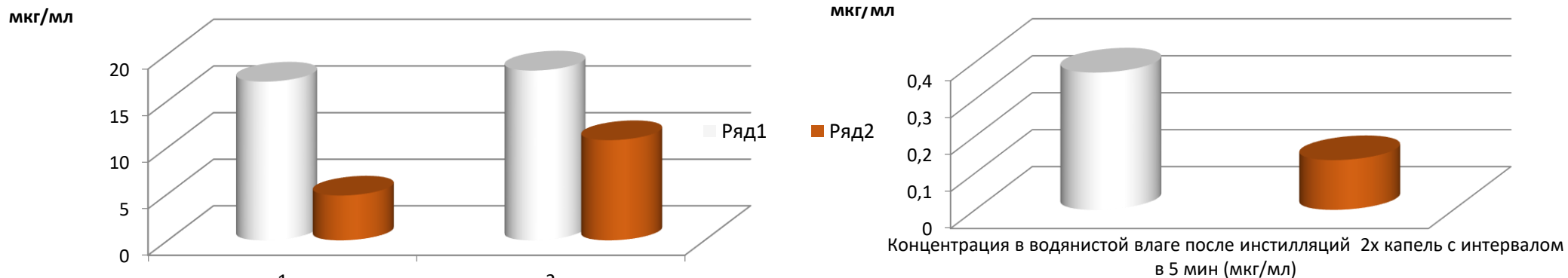
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Staphylococcus epidermidis

Внутриклеточные микроорганизмы

Chlamydia trachomatis
Listeria monocytogenes
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium kansasii
Corynebacterium diphtheriae



Высокие концентрации левофлоксацина в различных средах глаза



Параметры	Левофлоксацин
Растворимость в воде при pH 7 (мг/мл)	35,8
Концентрация в слезе через 4 часа после инстилляций одной капли (мкг/мл)	17,04
Концентрация в строме роговицы после инстилляций 2х капель с интервалом в 5 мин (мкг/мл)	18,23
Концентрация в водянистой влаге после инстилляций 2х капель с интервалом в 5 мин (мкг/мл)	0,372

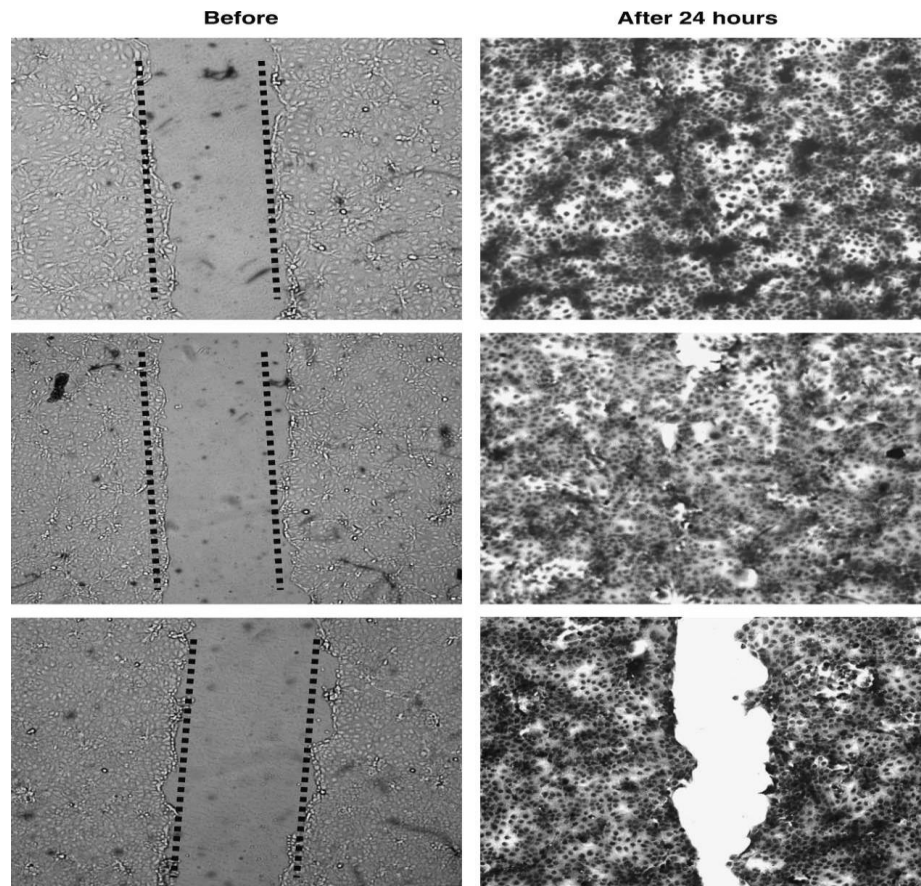
Выводы

Применение БТА при больших углах косоглазия позволяет проведение ортоптического лечения, в результате уменьшения угла косоглазия и появления подвижности пораженной ЭОМ, в результате уменьшения гипертрофических изменений в ИА

При хронических параличах (парезах) VI пары ЧМН, введение препарата ботулотоксина-А в ипсилатеральный антагонист пораженной ЭОМ является высокоинформативным методом для более качественного расчёта объёма предполагаемого оперативного лечения

Безопасность

Профилактика эпителиопатий.
Заживление спустя 24 часа



Control

В контрольной группе 94,89%
восстановлённых клеток

Levo 0.03%

После воздействия
левофлоксацина 94,64%
восстановлённых клеток

Moxi 0.03%

После воздействия моксифлоксацина
59,86% восстановлённых клеток



Выводы

Применение в послеоперационный период препаратов фторхинолов-3 поколения (левофлоксацин 0,5%) обеспечивает эффективную защиту от инфекционного заражения в послеоперационный период благодаря достижению высокой концентрации в тканях глаза, не вызывает раздражения благодаря своей pH, близкой к нейтральной pH слезы и не обладает цитотоксичностью к роговице

При лечении паралитического косоглазия с использованием ботулотоксина-А предпочтительно применять фторхинолоны-3 поколения (левофлоксацин 0,5%)



Комфортность и безопасность для детей до 1 года

Широкий спектр действия (Гр+ и Гр-)
Разрешён **с 2 месяцев жизни**
Содержание **гипромеллозы 2,5%**
Увлажнение для тканей глаза
Комфорт для пациента
Пролонгирует действие активного вещества
Быстрое проникновение в ткани глаза

