ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ абоботулотоксину типу А для лікування спастичності верхніх кінцівок

У пацієнтів зі спастичністю верхніх кінцівок, що розвинулася в результаті інсульту або черепно-мозкової травми, відзначають обмеження активних рухів, порушення функції, нефізіологічне положення руки, пов'язане з активним і пасивним опором м'язів антагоністів. Такий стан пацієнта суттєво знижує рівень його працездатності та якість життя, завдає душевних страждань і стає тягарем для осіб, які здійснюють догляд за ним. Тому підбір ефективних схем лікування — наразі достатньо актуальна проблема. Вашій увазі представлено огляд статті Jean-Michel Gracies et al. «Safety and efficacy of abobotulinumtoxin A for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial», опублікованої в журналі *Lancet Neurology* (2015;14:992–1001), де автори розглянули результати дослідження впливу ін'єкцій абоботулотоксину типу А на м'язовий тонус, спастичність, активну і пасивну функції м'язів верхніх кінцівок, включаючи обсяг активних рухів у суглобах.

Пріоритетним вибором терапії підвищеного м'язового тонусу в пацієнтів із геміпарезом є внутрішньом'язові ін'єкції ботулінічного токсину типу А (Wissel et al., 2009; Simpson et al., 2008; Demetriost et al., 2013). Абоботулотоксин типу А — препарат для локальної протиспастичної терапії, що знижує м'язовий тонус у місці введення (опір пасивному розтягуванню) (Demetriost et al., 2013; Bakheit et al., 2000; Rosales et al., 2012), зменшує біль (Yelnik et al., 2007) і сприяє досягненню цілей лікування (Jost et al., 2014) щодо поліпшення рухової активності в пацієнтів зі спастичним геміпарезом.

У межах подвійного сліпого, контрольованого плацебо дослідження автори оцінили профіль безпеки та ефективності одноразового курсу внутрішньом'язових ін'єкцій абоботулотоксину типу А в м'язи верхніх кінцівок у дорослих пацієнтів із геміпарезом після інсульту або черепно-мозкової травми.

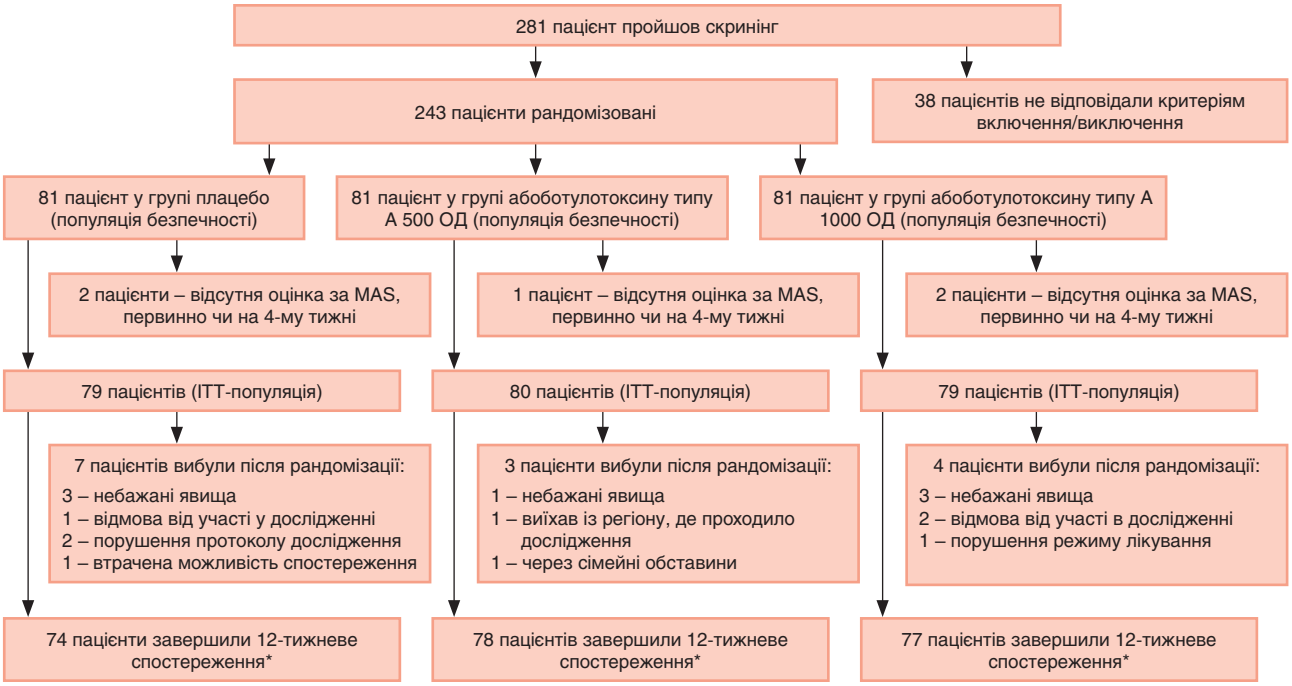
Матеріали та методи дослідження

Дослідження III фази проводили в 34 центрах 9 країн світу: Бельгії, Чехії, Франції, Угорщини, Італії, Польщі, Росії, Словаччини та США. Воно стартувало 4 серпня 2011 року та фінішувало 4 вересня 2013 року. У кожному центрі дослідники проходили тренінг із застосування модифікованої шкали Ешфорта (MAS), кількісної шкали оцінки спастичності (шкала Тардьє) і методу оцінювання обсягу активних рухів.

Основні критерії відбору були такі: вік пацієнта від 18 до 80 років; наявність геміпарезу тривалістю не менш ніж 6 місяців, що розвинувся через перенесений інсульт або черепно-мозкову травму; показник щодо MAS для основної цільової групи м'язів (ОЦГМ) не менш ніж 2 бали для пацієнтів, яким ботулінічний токсин типу А раніше не вводили, і не менш ніж 3 бали — які отримували ін'єкції ботулінічного токсину типу А раніше; показник за шкалою оцінки інвалідизації (DAS) не менш ніж 2 бали для пріоритетного розділу за цією шкалою, кут спастичності в ОЦГМ не менш ніж 10° і середній бал за модифікованою шкалою Френчай (MFS) 1–8 (із 10 максимально можливих).

Серед головних критеріїв виключення були: виражені обмеження амплітуди пасивних рухів у паретичній руці; початок фізіотерапевтичного лікування менш ніж за 4 тижні до очікуваного залучення до дослідження; лікування будь-яким типом ботулінічного токсину типу А в попередні 4 місяці; необхідність уведення ботулінічного токсину типу А в нижні кінцівки протягом дослідження; попередні оперативні втручання або локальне застосування алкоголю або фенолу для спастичної руки; будь-які порушення, які підвищують ризик розвитку небажаних явищ при застосуванні ботулінічного токсину; виражені неврологічні порушення (крім геміпарезу), що можуть негативно позначатись на функціональній активності.

У кожного пацієнта серед м'язів-згиначів ліктьового суглоба, зап'ястя і пальців як ОЦГМ вибирали групу з найвираженішим м'язовим тонусом за MAS для введення фіксованої, заздалегідь визначеної дози абоботуліністичного токсину типу А або плацебо. Дослідник вибирав також не менше двох додаткових м'язів верхніх



Примітка. ITT (intention-to-treat) — популяція всіх рандомізованих пацієнтів, які розпочали лікування, з відомим балом за MAS на вихідному рівні та на 4-му тижні.
*Усі пацієнти, які завершили курс лікування (одноразовий курс ін'єкцій із наступним 12-тижневим спостереженням), незалежно від дати повторного введення абоботулотоксину чи плацебо.

Рисунок 1. Дизайн дослідження

кінцівок (згиначі ліктьового суглоба, зап'ястя або пальців, розгиначі плеча), в які також вводили препарат. Цей вибір грунтувався на клінічній оцінці тонусу вказаних м'язів і їхній здатності ускладнювати активні рухи.

Пацієнтів випадковим чином розподіляли по групах у співвідношенні 1: 1: 1 для отримання ін'єкцій абоботулотоксину типу А (Диспорт®, Іпсен Біофарм, Рекс, Велика Британія)* 500 ОД, абоботулотоксину типу А 1000 ОД або плацебо у вибрані групи м'язів руки з найвираженішим м'язовим тонусом.

У процесі дослідження втілено методику подвійного засліплення — ні пацієнти, ні дослідники не мали відомостей про тип призначеного лікування. Кожна упаковка містила два флакони абоботулотоксину типу А 500 ОД (група 1000 ОД), один флакон абоботулотоксину типу А 500 ОД і один флакон плацебо (група 500 ОД) або два флакони з плацебо (група плацебо). Упаковки не вирізнялися за виглядом або методом розведення препарату.

До кожного флакона додавали 2,5 мл фізіологічного розчину, далі відновлений розчин з обох флаконів збирали в один шприц об'ємом 5 мл. Пацієнтам одноразово вводили 5 мл відновленого розчину в ОЦГМ і не менш ніж у два інші м'язи руки. Після ін'єкцій препарату в ОЦГМ залишки розчину вводили в додатково вибрані м'язи руки. Після першого візиту, на якому виконували ін'єкції, повторні обов'язкові візити проводили для оцінювання стану пацієнта на 1-му, 4-му і 12-му тижнях відповідно. Дизайн дослідження наведено на рисунку 1.

В якості первинної кінцевої точки оцінювали зміни м'язового тонусу за MAS в ОЦГМ (згиначі ліктьового суглоба, зап'ястя і пальців) у порівнянні з вихідним рівнем до 4-го тижня.

Відповідь на лікування за вторинними кінцевими точками оцінювали через 4 тижні після ін'єкції за 9-бальною шкалою глобальної лікарської оцінки (PGA) із градацією від -4 (значно гірше) до +4 (набагато краще). Пасивну функцію верхніх кінцівок оцінювали за зміною балів щодо основного вибраного розділу шкали DAS (можливість самостійно одягатися, проведення гігієнічних процедур, нефізіологічне положення кінцівки, інтенсивність болю в руці).

Третинні кінцеві точки аналізували на 1-му (окрім результатів по PGA), 4-му (кінцеві точки, які ще не були оцінені як вторинні) та 12-му тижнях. Крім цього, результати фіксували на необов'язкових візитах і після 12-го тижня.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом у дослідженні брали участь 243 пацієнти, які були у випадковий спосіб розподілені до трьох груп по 81 особі кожна. У статті автори представили результати для ITT-популяції пацієнтів (238 осіб) — 79 пацієнтів у групі плацебо і в групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД, 80 пацієнтів у групі абоботулотоксину типу А 500 ОД отримали одноразовий курс ін'єкцій препарату. Їхні вихідні показники за шкалою MAS і показники через 4 тижні після початку лікування для ОЦГМ були відомі.

Середнє дозування препарату для ОЦГМ становило: в групі абоботулотоксину типу А 500 ОД – 271,2 ОД (SD 60,3) для згиначів ліктьового суглоба; 200,0 ОД (0) — для згиначів зап'ястя і 200,0 (0) — для згиначів пальців, у групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД відповідні дози дорівнювали 520,0 (100,5), 391,7 (28,9) і 402,0 ОД (32,2).

В обох групах введення абоботулотоксину типу А, порівнюючи з плацебо, було зафіксовано статистично

*В Україні препарат Диспорт® зареєстрований у дозуванні 300 і 500 ОД. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу при спастичності верхніх кінцівок розчин для ін'єкцій можна вводити у 14 м'язів.

значуще зниження м'язового тонусу за шкалою MAS для ОЦГМ через 4 тижні, згідно з вихідними даними (рис. 2).

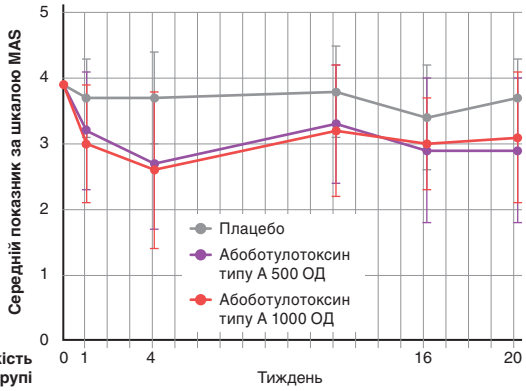
За шкалою MAS для ОЦГМ середні зміни показників від вихідного рівня до 4-го тижня виявилися схожими — в групі абоботулотоксину типу А 500 ОД –0,9 (95 % ДІ від –1,2 до –0,6; $p < 0,0001$ порівняно з плацебо), в групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД –1,1 (від –1,4 до –0,8; $p < 0,0001$ порівняно з плацебо).

Між групою плацебо та обома групами введення абоботулотоксину типу А відзначали клінічно значущі відмінності в середній оцінці за PGA в першій вторинній кінцевій точці на 4-му тижні. Середнє розходження, обчислене методом найменших квадратів, між групою абоботулотоксину типу А 500 ОД і групою плацебо становило 0,6 (95 % ДІ 0,3–1,0), а між групою абоботулотоксину типу А 1000 ОД і групою плацебо — 1,1 (0,8–1,4). До того ж не було виявлено статистично значущих відмінностей між вихідним показником за DAS і результатом, отриманим на 4-му тижні щодо основної мети терапії в групах абоботулотоксину типу А і плацебо (друга вторинна кінцева точка). Порівнюючи групи плацебо і групи абоботулотоксину типу А 500 ОД, зафіксовано відмінність, яка дорівнює –0,1 (від –0,4 до 0,1), натомість між групою плацебо і групою абоботулотоксину типу А 1000 ОД вона була –0,2 (від –0,4 до 0).

У двох групах абоботулотоксину типу А, порівняно з групою плацебо, на 1-му і 12-му тижнях було зареєстровано статистично значуще зниження середнього бала за MAS для ОЦГМ, причому частка пацієнтів, у яких показник за MAS знизився на 1 бал і більше, також виявилася більш вагомою.

Для згиначів ліктьового суглоба, зап'ястя і пальців, незалежно від того, чи були ці групи м'язів вибрані як ОЦГМ, а також для розгиначів плеча і у разі, коли вихідний показник становив не менш ніж 2 бали, зниження м'язового тонусу (за MAS) також було вираженішим у групах абоботулотоксину типу А, порівнюючи з плацебо до 12-го тижня включно. Частка пацієнтів, що відповіли на лікування (зниження показника MAS на 1 бал і більше), становила 19 % (15 із 80 осіб) у групі абоботулотоксину типу А 500 ОД, 27 % (21 із 79 осіб) у групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД і 4 % (3 з 79 осіб) у групі плацебо на 16-му тижні, а також 10 % (8 осіб) у кожній групі абоботулотоксину типу А і 0 % у групі плацебо на 20-му тижні.

Достовірних відмінностей між трьома групами щодо загальної оцінки за MFS при вихідному вимірюванні та на 4-му тижні не простежували. Статистично значущі результати за кількістю пацієнтів, які досягли зменшення показника за шкалою DAS на 1 бал або більше (з основної мети терапії), було отримано в групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД, порівняно з групою плацебо на 4-му і 12-му тижнях, але ці відмінності не набули статистичної значущості в пацієнтів, які отримали абоботулотоксин типу А 500 ОД. Найчастіше за основну мету лікування пацієнти вибирали нефізіологічне положення руки, і зменшення на 1 бал за цим показником на 4-му тижні здебільшого спостерігалося в групі абоботулотоксину типу А 500 або 1000 ОД, аніж у групі плацебо. Лише в групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД ця перевага зберігалася і на 12-му тижні ($p = 0,0002$). Крім того, між групами плацебо й абоботулотоксину типу А 1000 ОД було зафіксовано клінічно значущу відмінність середньої зміни показника за шкалою DAS щодо основної мети терапії



Кількість пацієнтів у групі ризику						
Плацебо	79	77	79	75	7	3
Абоботулотоксин типу А 500 ОД	80	80	80	76	26	17
Абоботулотоксин типу А 1000 ОД	79	79	79	76	31	13

Примітка. Для 16-го і 20-го тижнів наведено показники тільки тих пацієнтів, яким не проводили повторне введення на 12-му тижні, і які прийшли на необов'язковий візит у вказані терміни. Шкали похибки свідчать про стандартне відхилення.

Рисунок 2. Середні зміни за шкалою MAS у пацієнтів (ITT-популяція), які отримували ін'єкції абоботулотоксину типу А чи плацебо в основні цільові групи м'язів

(третинна кінцева точка), виміряний початково і на 12-му тижні відповідно. Між групою плацебо і групою абоботулотоксину типу А 500 ОД такої тенденції не відзначали.

На 4-му тижні в м'язах-згиначах пальців, зап'ястя і ліктьового суглоба відмічали поліпшення значень кутів «захоплення» («catch», зупинки руху кінцівок при високій швидкості руху, XV_3) і деяких інших параметрів шкали Тардьє (XV_1, X, Y). Статистично значуще поліпшення активної функції завдяки збільшення обсягу активних рухів було отримано для згиначів пальців, згиначів зап'ястя і ліктьового суглоба в пацієнтів у групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД, а в групі 500 ОД — для згиначів пальців (рис. 3–5). У групах абоботулотоксину типу А, порівняно з групою плацебо, значно легше стало накладати і носити лонгету на руці. Показники підшкал, за якими оцінюють якість життя (SF-36 і EQ-5D), наприкінці дослідження або в разі вибуття з нього залишилися незмінними у всіх трьох групах.

Ретроспективний аналіз виявив відмінності середньої зміни показника MAS для ОЦГМ, виміряного початково і на 4-му тижні, що свідчать про перевагу абоботулотоксину типу А у всіх підгрупах пацієнтів, які брали участь в аналізі. При включенні лікувального центру до моделі як незалежної змінної впливу на первинні або вторинні кінцеві точки виявлено не було. Згідно з даними додаткового аналізу, проведення супутньої фізіотерапії також не мало ефекту на MAS і PGA.

Зважаючи на результати попередніх рандомізованих, контрольованих досліджень впливу ботулінічного токсину типу А, можна зробити висновок, що ефект від застосування препарату абоботулотоксину типу А має клінічну значущість, порівняно з низьким ефектом плацебо (Wissel et al., 2009; Simpson et al., 2008). Низька ефективність плацебо щодо MAS (–0,3 для ОЦГМ замість передбачуваних –0,6) на 4-му тижні вказує на те, що відмінності між групами можливо було виявити і на меншій вибірці. При неодноразовому відтворенні результатів цього дослідження ефективність плацебо могла б бути набагато нижчою за аналогічний

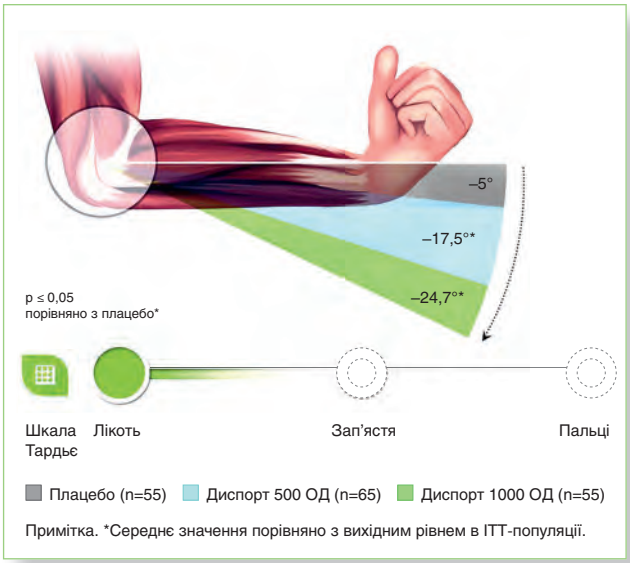


Рисунок 3. Зменшення кута спастичності у м'язах-згиначах ліктя

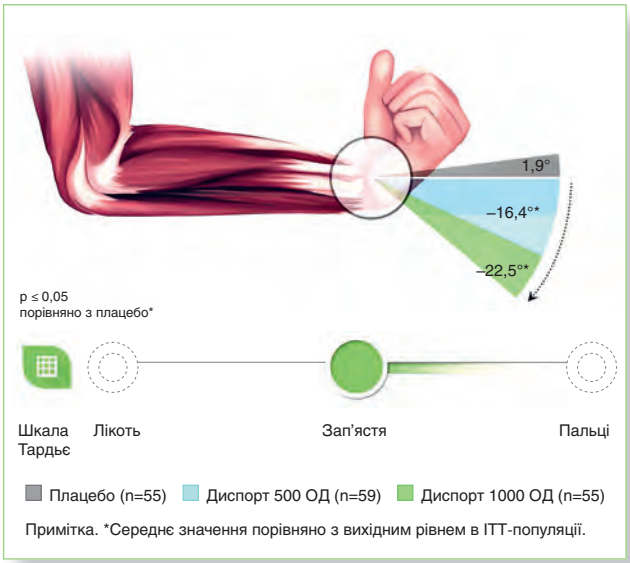


Рисунок 4. Зменшення кута спастичності у м'язах-згиначах зап'ястя

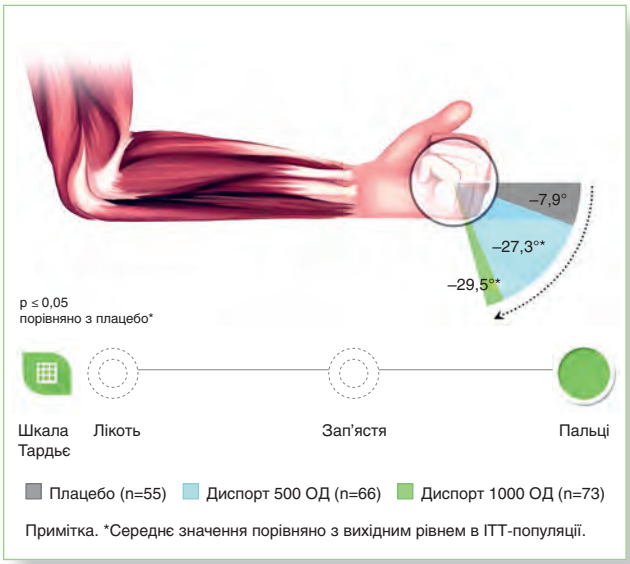


Рисунок 5. Зменшення кута спастичності у м'язах-згиначах пальців

середній показник в інших дослідженнях. Низький ефект плацебо зумовлений стандартизацією та інтенсивним тренінгом (тренінг проходив раз на рік у кожному центрі-учасниці) щодо застосування шкал MAS, Тардьє і методу вимірювання об'єму активних рухів. Щодо X_{V1} і X_{V3} та об'єму активних рухів було зареєстровано навіть нижчі показники ефекту плацебо. Зазначені результати дають змогу відкрити нові перспективи у вивченні лікування спастичного парезу.

Обмеженнями вказаного дослідження є одноразовий ін'єкційний курс, тривалість періоду спостереження — 12 тижнів, під час якого потрібно було вирішити питання про необхідність повторної ін'єкції, що призвело до невеликої кількості вимірювань на 16–20-му тижнях.

Це перше велике дослідження, у якому проведено послідовний аналіз застосування ботулотоксину типу А при спастичному парезі, у тому числі з залученням шкали Тардьє. Досягнене зменшення кута спастичності ($X = X_{V1} - X_{V3}$) на тлі використання абоботуліністичного токсину свідчить про кількісне зниження спастичності, незалежно від довжини м'яза або наявності спастичної дистонії. Зміни стосувалися і поліпшення активної функції (збільшення обсягів активних рухів, антагоністичних роботі згиначів ліктьового суглоба, зап'ястя і пальців, особливо при дозуванні ботулотоксину 1000 ОД), клінічно значущий ефект зберігався і по закінченні 4 тижнів. До того ж збільшення об'єму активних рухів на 13–24° підтверджує відсутність надмірної слабкості в нецільових м'язах, зокрема при максимальній дозі 1000 ОД.

У двох пацієнтів із групи плацебо (2 %), шістьох пацієнтів із групи абоботулотоксину типу А 500 ОД і сімох (9 %) пацієнтів у групі абоботулотоксину типу А 1000 ОД розвинулися небажані явища легкого або середнього ступенів тяжкості, ймовірно, пов'язані з лікуванням.

Найчастішим побічним ефектом, що виникав під час лікування, був назофарингіт, найбільш небажаним явищем стала м'язова слабкість (два випадки в групі 500 ОД, чотири — у групі 1000 ОД). Крім того, спостерігали виникнення астенії (один — у групі 1000 ОД), а також еритеми в місці введення препарату (один — у групі 1000 ОД).

У процесі дослідження зафіксували два летальні випадки: один пацієнт (група плацебо) вибув із дослідження через розвиток набряку легень і потім помер із невідомих причин; смерть другого (група абоботулотоксину типу А 500 ОД) зумовлена наявністю неуточненого в анамнезі серцево-судинного захворювання. Жоден летальний результат і жодне серйозне небажане побічне явище дослідники не розцінювали як наслідок лікування абоботулотоксином типу А.

Висновки

У підсумку автори дійшли висновку, що абоботулотоксин типу А в обох досліджуваних дозах 500 і 1000 ОД продемонстрував зниження тонусу м'язів та клінічно значуще функціональне поліпшення стану пацієнтів із геміпарезом. Крім того, було зафіксовано тенденцію до збільшення обсягу активних рухів і зменшення спастичності за шкалою Тардьє.

Підготувала ***Ірина Сидоренко***

DYS-UA-000041

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Диспорт®

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 30.06.2017 № 732
Реєстраційне посвідчення № UA/13719/01/02

Склад

Діюча речовина: 1 флакон містить Комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін 300 ОД.

Допоміжні речовини: розчин альбуміну людини, лактоза моногідрат.

Одиниця дії (ОД) дорівнює середній смертельній дозі для мишей при інтраперитонеальному введенні.

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група

Міорелаксанти з периферичним механізмом дії.

Код АТХ М03А Х01.

Фармакодинаміка

Комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін *(Clostridium botulinum type A toxin- haemagglutinin complex)* блокує периферичну холінергічну передачу в нервово-м'язовому синапсі шляхом пресинаптичної дії в ділянці, найближчій до місця вивільнення ацетилхоліну. Токсин діє на нервове закінчення, протидіючи Ca^{2+}-залежним явищам і призводячи до вивільнення медіатора. Він не чинить вплив на постгангліонарну холінергічну передачу або на постгангліонарну симпатичну передачу.

Дія токсину передбачає початковий етап зв'язування, коли токсин швидко і міцно прикріплюється до пресинаптичної мембрани. Надалі відбувається інтерналізація, під час якої токсин перетинає пресинаптичну мембрану, не викликаючи паралічу. Зрештою токсин блокує вивільнення ацетилхоліну, порушуючи цей механізм, опосередкований Ca^{2+}, і у такий спосіб знижує потенціал кінцевої пластини та призводить до паралічу. Відтворення передачі нервового імпульсу відбувається поступово — з утворенням нових нервових закінчень та відновленням контактів із постсинаптичною моторною кінцевою пластиною; у піддослідних тварин цей процес триває від 6 до 8 тижнів.

Фармакокінетика

Дослідження фармакокінетики ботулінічного токсину на тваринах проблематичне через його високу токсичність, низьке дозування, що застосовують, велику молекулярну масу сполуки і труднощі в нанесенні радіоактивної мітки, щоб викликати достатню питому активність токсину. Дослідження з використанням токсину з радіоактивною міткою I^{125} виявили, що зв'язування з рецептором є специфічним і насичуваним, а висока щільність рецепторів токсину сприяє підвищенню токсичності.

Дозування і період затримки реакції під час дослідження на тваринах виявили, що при застосуванні низьких доз час відстрочення реакції становив 2–3 дні з піком ефекту через 5–6 днів після ін'єкції. Тривалість дії, що визначали за зміною фокусу очей і м'язовим паралічем, коливалась між 2 тижнями і 8 місяцями.

Клінічні характеристики

Показання

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування фокальної спастичності:

- верхніх кінцівок у дорослих;
- динамічної еквінусної деформації стопи у дітей віком від 2 років із церебральним паралічем у спеціалізованих лікувальних закладах.

Диспорт® рекомендований для симптоматичного лікування у дорослих:

- спастичної кривошиї;
- блефароспазму;
- геміфаціального спазму;
- для тимчасового вирівнювання середніх і глибоких глабелярних зморшок (вертикальних зморшок між бровами) у дорослих віком до 65 років у разі, якщо вираженість цих зморшок чинить значний психологічний вплив на пацієнта.

Диспорт® призначений для симптоматичного лікування постійного сильного первинного гіпергідрозу пахвових западин, що заважає здійснювати повсякденну життєдіяльність і не піддається місцевій терапії в дорослих.

Протипоказання

Диспорт® протипоказаний у разі відомої гіперчутливості до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу.

Спеціальні заходи безпеки

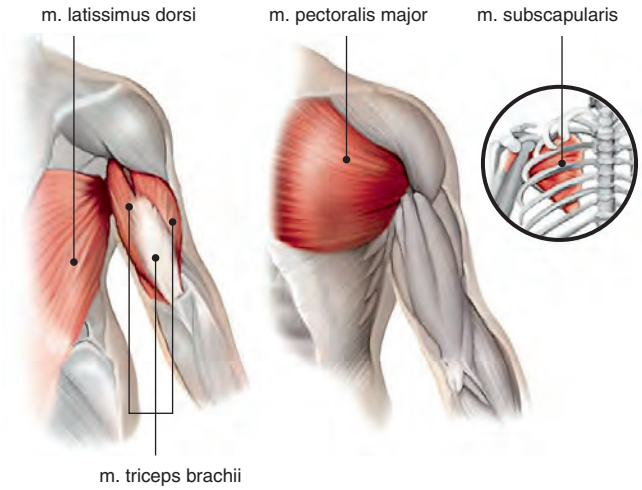
Препарат необхідно зберігати при температурі від 2 до 8°С у медичному закладі, де проводять ін'єкції. Лікарський засіб не слід тримати в пацієнта.

Одразу ж після проведення ін'єкції всі залишки лікарського засобу Диспорт®, що можуть знаходитися у флаконі або шприці, потрібно інактивувати розведеним розчином натрію гіпохлориту (що містить 1 % активного хлору).

Пролитий Диспорт® необхідно зібрати за допомогою адсорбуючої серветки, змоченої розведеним розчином натрію гіпохлориту.

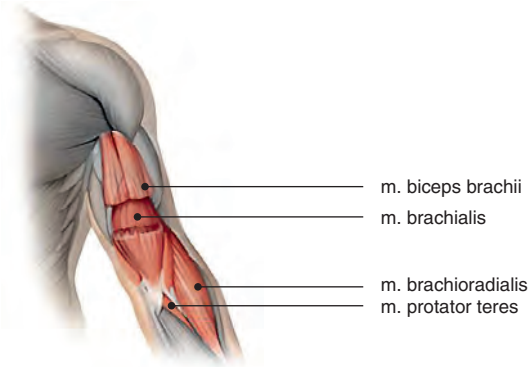
Будь-які рештки невикористаного препарату або допоміжні матеріали, що з ним контактували, потрібно утилізувати відповідно до стандартів лікарняної практики.

Відкриту центральну частину гумової пробки флакона слід обробити розчином спирту безпосередньо перед проколом. Треба застосовувати стерильну голку розміром 23 або 25.



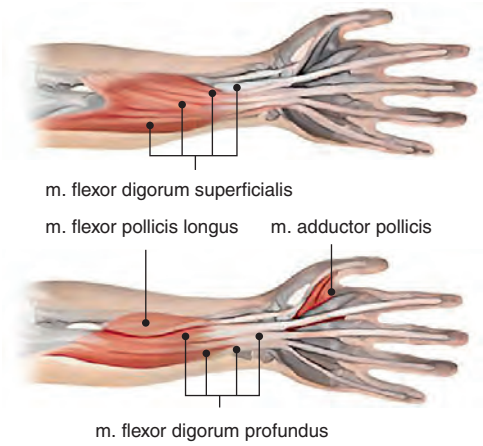
М'язи плеча і тулуба	Рекомендована доза Диспорту® (ОД)
m. triceps brachii (довга головка)	150–300
m. pectoralis major	150–300
m. subscapularis	150–300
m. latissimus dorsi	150–300

Рисунок 1. Рекомендовані точки введення ін'єкцій: м'язи плеча і тулуба



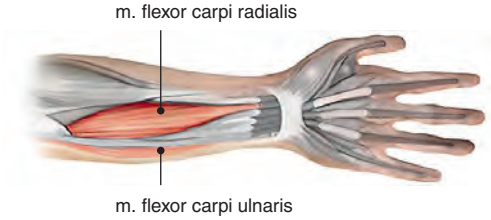
Згиначі та пронатори передпліччя	Рекомендована доза Диспорту® (ОД)
m. biceps brachii	200–400
m. brachialis	100–200
m. brachioradialis	200–400
m. protator teres	100–200

Рисунок 2. Рекомендовані точки введення ін'єкцій: згиначі та пронатори передпліччя



Згиначі пальців	Рекомендована доза Диспорту® (ОД)
m. flexor digorum profundus	100–200
m. flexor digorum superficialis	100–200
m. flexor pollicis longus	100–200
m. adductor pollicis	25–50

Рисунок 3. Рекомендовані точки введення ін'єкцій: згиначі пальців



Згиначі зап'ястя	Рекомендована доза Диспорту® (ОД)
m. flexor carpi ulnaris	200–400
m. flexor carpi radialis	100–200

Рисунок 4. Рекомендовані точки введення ін'єкцій: згиначі зап'ясті

Кожен флакон призначений лише для одноразового використання.

Для кожного показання необхідні концентрації є специфічними.

Спосіб застосування та дози

Одиниці Диспорту® є специфічними саме для цього лікарського засобу та не можуть порівнюватися з іншими, що містять ботулінічний токсин.

Підготовка до введення. Лікування Диспортом® мають проводити лише спеціалісти, що пройшли відповідну підготовку.

Симптоматичне лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих

Дозування

Дозування впродовж початкового та подальших сеансів лікування має бути адаптоване для конкретного пацієнта з урахуванням розміру, кількості та розташування залучених м'язів, ступеня тяжкості спастичності, наявності місцевої м'язової слабкості, реакції пацієнта на попереднє лікування та/або побічних реакцій при застосуванні Диспорту® в анамнезі.

Під час клінічних досліджень дози 500 ОД і 1000 ОД були розподілені поміж обраними м'язами в процесі окремого сеансу лікування.

Загалом у кожне окреме місце ін'єкції слід вводити не більш ніж 1 мл лікарського засобу.

Незважаючи на те, що безпосереднє місце ін'єкції може бути визначене за допомогою пальпації, для його виявлення рекомендовано застосовувати методи скерування ін'єкції, наприклад, електроміографію, електростимуляцію або ультразвук.

На клінічне поліпшення можна очікувати через тиждень після ін'єкції, яке триватиме до 20 тижнів. Ін'єкції можливо повторювати приблизно раз на 12–16 тижнів, або за потреби для підтримання ефекту, але не частіше ніж раз на 12 тижнів. Ступінь і картина м'язової спастичності на момент повторної ін'єкції можуть потребувати зміни дози Диспорту® та м'язів, у які здійснюють ін'єкцію.

Діти

Безпеку та ефективність застосування Диспорту® дітям для лікування спастичності верхніх кінцівок не вивчали.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Клінічний досвід не виявив відмінностей у реакції пацієнтів літнього віку та дорослих пацієнтів молодшого віку. Однак слід проводити нагляд за пацієнтами літнього віку для оцінювання їхньої переносимості Диспорту® через більшу частоту супутніх захворювань і терапію іншими лікарськими засобами.

Приготування розчину і спосіб застосування

Для симптоматичного лікування фокальної спастичності верхніх кінцівок у дорослих до флакона, що містить Диспорт® (300 ОД), вводять 3 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, для того щоб отримати розчин із концентрацією 100 ОД в 1 мл; вводять 1,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, для того щоб отримати розчин з концентрацією 200 ОД в 1 мл, або 0,6 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, для того щоб отримати розчин із концентрацією 500 ОД в 1 мл Диспорту®.

Диспорт® вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції у чітко визначені м'язи (рис. 1–4).

Передозування

Застосування великих доз препарату може викликати дистантний і глибокий нервово-м'язовий параліч. Передозування може призвести до підвищення ризику потрапляння нейротоксину в системний кровообіг, що може зумовити ускладнення, пов'язані з проявами перорального отруєння ботулінічним токсином (наприклад, дисфагію і дисфонію). У разі виникнення паралічу дихальних м'язів потрібно провести штучну вентиляцію легенів. Специфічного антидоту немає; введення антитоксину не ефективне, тому рекомендовано загальну підтримуючу терапію. У разі передозування лікарського засобу пацієнта треба перевірити на ознаки надмірної м'язової слабкості або паралічу м'язів. За необхідності слід розпочати симптоматичне лікування. Симптоми передозування можуть виявитися не одразу після ін'єкції. У разі випадкової ін'єкції або вживання препарату внутрішньо пацієнта варто на декілька тижнів залишити під наглядом лікаря через можливу появу симптомів надмірної м'язової слабкості або паралічу м'язів.

Побічні реакції

Відомо про побічні реакції, спричинені поширенням дії токсину, віддаленим від місця введення (підвищена м'язова слабкість, дисфагія, аспірація/аспіраційна пневмонія, м'язово-скелетний біль, м'язово-скелетна ригідність, вкрай рідко — летальний наслідок).

Частота проявів побічних реакцій установлена за такими критеріями: дуже поширені > 1/10; поширені > 1/100, < 1/10; непоширені > 1/1000, < 1/100; рідкісні > 1/10 000, < 1/1000.

У пацієнтів, що проходили лікування за різними показаннями, включаючи блефароспазм, геміфаціальний спазм, кривошию і спастичність унаслідок церебрального паралічу або інсульту, спостерігали нижчезазначені небажані реакції.

З боку нервової системи. Рідко: невралгічна аміотрофія.

З боку шкіри і підшкірних тканин. Непоширені: свербіж. Рідко: висипи.

Загальні розлади і порушення в місці введення. Поширені: астенія, втома, грипоподібні захворювання, біль у місці ін'єкції/утворення синців.

Специфічні побічні реакції. Відомо про побічні реакції, пов'язані з індивідуальними показаннями.

Фокальна спастичність верхніх кінцівок

З боку травної системи. Непоширені: дисфагія.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин. Поширені: слабкість м'язів руки.

Загальні розлади і порушення в місці введення. Непоширені: астенія.

З погляду мікробіології приготування розчину не виключає ризику мікробного забруднення, тому препарат слід застосувати негайно. Якщо його не використано відразу, за термін придатності лікарського засобу та умови зберігання відповідальність несе користувач.

Матеріал подано у скороченому вигляді.
З повним текстом інструкції до препарату Диспорт® можна ознайомитися на сайті www.drlz.com.ua

ⓘ