

В. О. Малиновський

кандидат біологічних наук,
доцент кафедри загальної та клінічної фармакології
факультету стоматології та фармації
Міжнародний гуманітарний університет
м. Одеса, Україна

К. М. Митрофанова

студентка другого курсу
факультету медицини та громадського здоров'я
Міжнародний гуманітарний університет
м. Одеса, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ ТИПУ А ПРИ СПАСТИЧНИХ СТАНАХ У НЕВРОЛОГІЇ

Анотація. Розглянуто сучасні методики та дано оцінку застосуванню нейротоксину ботулізму типу А при захворюваннях зі спастичним компонентом з метою розширення рухової активності та зняття тонічних симптомів у пацієнтів при дитячому церебральному паралічі та інших спастичних патологіях.

Ключові слова: ботулінічні нейротоксини, Ботокс, Диспорт, Ксеомін, дитячий церебральний параліч, постінсультна спастичність.

Ботулінічні нейротоксини (БНТ) – сильнодіючі отрути мікробного походження, що викликають тяжке захворювання на ботулізм. Вони є білковими екзотоксинами, що продукуються нейротоксигенними штамами анаеробних і спороутворюючих бактерій роду *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium butyrricum*, *Clostridium barati* і *Clostridium argentinensis*) [1]. Як не парадоксально, найсильніша і смертельніша біологічна отрута нервово-паралітичної дії в наші дні виступає в ролі вискоєфективного лікарського засобу. Більш ніж 30-річний досвід використання ботулінічного токсину типу А (БТА) у цій якості показав, що він широко застосовується практично у всіх сферах медицини: у неврології, офтальмології, косметології, дерматології, стоматології, педіатрії, онкології, реабілітології, урології, гінекології та навіть проктології. Навряд чи будь-який інший токсин має подібну історію успішного застосування в різних галузях медицини і такий високий потенціал для розширення показань для використання в майбутньому.

Спочатку він застосовувався для лікування косоокості, блефароспазма і геміфаціального спазму, потім – при лікуванні фокальної дистонії та спастичності, в медичній косметології для корекції зморшок, усунення пітливості та при багатьох інших станах. Така різноманітність застосування методу ботулінотерапії заснована на унікальному та багатосторонньому механізмі дії БТА [2]. Багато з перелічених показань офіційно зареєстровані у більшості країн світу [3]. Відомо, що ботулотоксини переважно націлені на моторні закінчення нейронів і викликають млявий параліч.

Ботулінічний токсин типу А блокує периферичне виділення ацетилхоліну в пресинаптичних нервових холінергічних закінченнях шляхом розщеплення SNAP-25 (від англ. synaptosomal-associated protein, 25-kD) – компонента білкового комплексу SNARE, що здійснює стикування синаптичної везикули з пресинаптичною мембраною нейрона та їх злиття з подальшим вивільненням нейромедіатора ацетилхоліну везикулами, розташованими в нервових закінченнях.

Після ін'єкції відбувається первинне швидке зв'язування токсину поверхневими рецепторами певних клітин. Після цього відбувається передача токсину через мембрану плазми за допомогою опосередкованого рецепторами ендцитозу. Потім токсин виділяється у цитозоль. Останній процес супроводжується поступовим уповільненням виділення ацетилхоліну, що призводить до прояву клінічних ознак протягом 2–3 днів, а максимальний ефект досягається через 5–6 тижнів після ін'єкцій [4].

Терапевтичний потенціал ботулотоксину типу А1 був розкритий 1970-х роках, завдяки новаторським дослідженням, проведеним Скоттом і колегами, які лікували косоокість у мавп, а потім і у людей шляхом введення токсину в круговий м'яз ока [5; 6]. Ці інноваційні терапевтичні дослідження проклали шлях до терапевтичного використання БТА типу А1 для лікування широкого спектра захворювань людини, що характеризуються гіперактивністю нервових закінчень будь-якого походження. Як тільки використання цього нового препарату було схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів у США для лікування блефароспаму у 1989 р., діапазон терапевтичних застосувань розширився, і процес продовжується досі [1].

У лікуванні неврологічних захворювань застосовується 3 типи ботулотоксинів: Ботокс (Allergan), Діспорт (Ipsen), Ксеомін (Merz). Найчастіше використовується препарат Діспорт (50,25 %), дещо рідше Ботокс (32,02 %) та Ксеомін (17,73 %). Офіційно зареєстрованими показаннями до застосування ботулотоксинів є фокальна спастичність зап'ястя та кисті у пацієнтів, які перенесли інсульт, локальний спазм м'язів при дитячому церебральному паралічі у дітей віком 2 років і старше [7; 8].

Однією з провідних причин обмеження повсякденної активності пацієнтів, які перенесли осередкове ураження головного мозку (інсульт або тяжку черепно-мозкову травму), є рухові порушення, представлені спастичним парезом [9]. В Україні було проведено дослідження. Щорічно переносять інсульт 160 тис. осіб. Цереброваскулярна патологія займає 3 місце серед причин первинної інвалідності у дорослого населення після новоутворень і травм, складаючи 11,1 %, і ділить 5 місце із захворюваннями нервової системи у населення працездатного віку – 7 % [10]. За даними ВООЗ інсульт є основною причиною інвалідизації населення і значно впливає на соціальний та економічний стан пацієнтів та їх сімей [11].

Основним клінічним проявом порушення руху під час інсульту є центральний спастичний парез. Спастичність – це рухове порушення, що виникає внаслідок пошкодження супраспінальних нейронів і що характеризується підвищенням тону м'язів разом із посиленням сухожильних рефлексів. Симптомом комплекс спастичності, за даними ряду багатоцентрових досліджень, розвивається у 1938 % пацієнтів, які вижили після інсульту. За даними ВООЗ, поширеність постінсультної спастичності у світі становить 0,2 %, або 200 осіб на 100 тис. жителів, і на неї реально страждають понад 12 млн хворих [12]. У відсутності лікування, при спастичності, що тривало зберігається, розвиваються вторинні зміни в м'язах, сухожиллях і суглобах (фіброз, атрофії, контрактури, пролежні, деформації), формуються різні больові феномени і, в кінцевому рахунку, відбувається втрата функції кінцівки [13].

Гістологічними дослідженнями доведено, що навіть після 30 повторних ін'єкцій в один і той же м'яз не виникають незворотні деіннервації та атрофії. При локальному введенні в терапевтичних дозах ботулотоксин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не спричиняє суттєвих системних ефектів. Доза ботулінічного токсину повинна бути достатньою, щоб викликати розслаблення, але вона повинна бути не настільки значною, щоб викликати небажану слабкість [13].

Результати дослідження показали, що пацієнтам в гострому періоді осередкового ураження головного мозку, з наявністю предикторів спастичності та початковими проявами підвищення м'язового тону у верхній кінцівці за модифікованою шкалою Ешворта (Ashworth) MAS > 1 бала, проведення ботулінотерапії на ранніх термінах у комплексі з іншими призначеннями лікаря знижує надалі (до 12 тижнів) ступінь вираженості патологічного м'язового тону (спастичності) у верхній кінцівці. Це дозволяє збільшити реабілітаційний потенціал пацієнта та покращити довгостроковий прогноз на відновлення [9; 3].

Нині проблема спастичності досить актуальний напрям неврології [14]. Метою лікування спастичності є зниження рухової гіперактивності для покращення руху без посилення слабкості. Лікування спастичності ботулотоксином може знизити м'язовий тонус, покращити функцію, полегшити догляд за хворими та запобігти контрактурам та пролежням [1]. Ботулінічний токсин А ін'єктують усередину м'язи у 2–4 точках під контролем голчастої електроміографії. Процедура здійснює лікар, який пройшов спеціальну підготовку. Максимальна доза ботоксу – 400 ОД (для Диспорту – 2000 ОД). Позитивний ефект (зняття спазму) з'являється через 4–14 днів і зберігається в середньому протягом 2–6 місяців, після чого зазвичай потрібно повторне введення. При повторних ін'єкціях незабаром після першої відзначається менший ефект, що пов'язують з утворенням антитіл до ботулотоксину. Не відмічено ефекту взаємодії ботулінічного токсину та пероральних міорелаксантів, наприклад баклофену [12]. В результаті проведеного дослідження до 4-го тижня у 57,1 % пацієнтів, які отримували Ксеомін (крім ботулотоксину типу А, він містить в якості наповнювачів сироватковий альбумін людини та сахарозу), відмічено поліпшення за шкалою оцінки непрацездатності (Disability Assessment Scale, DAS) : у 63,0 % пацієнтів у групі

з розведенням 20 ОД/мл; у 52,4 % пацієнтів у групі з розведенням 50 ОД/мл. Ефективність лікування відзначили 79,9 % пацієнтів та 89,0 % дослідників. Щодо безпеки значних відмінностей між групами не спостерігалось [12].

У серпні 2011 р. FDA нарешті схвалило ботулотоксин для лікування дорослих пацієнтів з гіперактивним нетриманням сечі, пов'язаним з такими станами, як травма спинного мозку та розсіяний склероз. FDA повідомляє, що ботулінотерапія може полегшувати симптоми нетримання сечі у пацієнтів із гіперактивним сечовим міхуром, пов'язаним із неврологічним захворюванням, на термін до 10 місяців. Одне із найбільших досліджень, проведених Reitz et al. у 2004 році продемонстрували безпеку та ефективність ін'єкцій ботулінічного токсину в дозі 300 ОД у 261 пацієнта з аномальною іннервацією сфінктера сечового міхура [4; 1].

Іншим захворюванням, пацієнтам якого показаний ботулотоксин, є дитячий церебральний параліч або ДЦП. Це комплекс порушень, що впливають на здатність людини рухатися, підтримувати рівновагу та поставу. Слово «церебральний» вказує на стан, що стосується головного мозку, а «параліч» означає «слабкість», труднощі з контролем м'язів. Термін «дитячий церебральний параліч» використовується понад 100 років. Сама хвороба та її характерні симптоми відомі людству з найдавніших часів. Одним з найвідоміших прикладів служить мумія фараона Сіптаха, що правив імовірно з 1196 по 1190 до н. е. Характерна деформація кісток стопи, укорочення ахіллового сухожилля та атипове розташування руки мумії зі стислим пензлем дозволили сучасним дослідникам припустити, що причиною цих змін міг бути церебральний параліч.

ДЦП – найчастіша причина рухових порушень та неврологічної інвалідності у дітей у всьому світі. Історично частота формування ДЦП вказувалася у межах 1,5–2,5 випадки на 1000 живих новонароджених на підставі популяційних реєстрів пацієнтів із ДЦП в Австралії та країнах Західної Європи. Пізніші дослідження у США, Тайвані та Єгипті заявляли показники на рівні 3,0 випадки на 1000 живонароджених. Невелике збільшення захворюваності на ДЦП відзначалося наприкінці ХХ ст. переважно в розвинених країнах за рахунок покращення виходжування недоношених дітей та переходу на нові критерії живонародження [15].

Показаннями до застосування препарату Ботокс є такі форми дитячого церебрального паралічу: спастична геміплегія та диплегія.

Протипоказанням до застосування препарату при ДЦП є наявність фіксованих контрактур суглобів та вік дитини до двох років. Ботокс можна запроваджувати при контрактурі суглобів, але у ситуаціях, коли вона має так званий динамічний характер, тобто її можна активно чи пасивно виправити. Іноді досить складно визначитися з тим, фіксована чи динамічна контрактура суглоба у дитини. У такій ситуації введення Ботокса допоможе нам визначитися із необхідністю хірургічного лікування [16].

За даними літератури пацієнтам із ДЦП раніше вводили ботулотоксин у м'язи передпліччя. Диспорт вводили по 300–500 ОД відповідно до максимального прояву спастичності. У середньому, поверхневий і глибокий згинач пальців, ліктьовий і променевий згинач зап'ястя застосовували 100–150 ОД, на згинач великого пальця – 50–100 ОД. Препарат вводили у точки найвищого тону м'язів. У першій групі незалежно від ступеня спастичності, у 60% хворих відзначався гарний результат: зменшення спастичності з 3 до 1 бала, внаслідок чого при силі 3 бали відновилася функція захоплення кисті. У 8 (40 %) хворих результат був задовільним: зменшення спастичності на 1 бал, що сприяло зменшенню інтенсивності болю, зумовленого спастичності, проте функція захоплення повною мірою не відновилася, була відзначена спастичність 3-го ступеня (за шкалою Ashworth). Рецидив спастичності в термін до 6 місяців виник у 75 % хворих: у 10 – спастичність відновилася до рівня, що спостерігався до рівня до операції, а у 5 – до 50 % від попереднього рівня. У 5 хворих збережено стійкий позитивний функціональний результат. Найкращий результат відзначений у пацієнтів з помірною спастичністю (2 бали) та силою не менше 3 балів, що виявлялося стійким збереженням ефекту протягом 6 місяців після ін'єкції ботулотоксину та відновленням функції захоплення [8].

Останнім часом з'явилися окремі роботи, в яких оцінюється ефективність комерційних препаратів ВТА та віддалені наслідки їх застосування при дистонічних та змішаних (спастико-гіперкінетичних) формах дитячого церебрального паралічу. Зазначається, що мають певні обмеження при тривалому застосуванні ботулотоксину А, що призводить до небажаної атрофії м'язів протягом як мінімум 12 місяців. М'язова атрофія супроводжується втратою скорочувальних елементів у м'язах із заміщенням їх жировою та сполучною тканиною, що насторожує та підлягає подальшому дослідженню [17; 18].

ЛІТЕРАТУРА

1. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R. et al. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological Reviews*. 2017. V. 69. № 2. P. 200–235.
2. Костенко Е.В., Коновалова З.Н., Орлова О.Р. и др. Ботулотоксин при болевых синдромах. *Медицинский совет*. 2018. № 1. С. 58–63.
3. Антипенко Е.А., Густов А.В. Возможности и перспективы применения ботулотоксина в неврологической практике. *Современные технологии в медицине*. 2011. № 1. С. 102–104.
4. Rocka A., Pidel F., Jasielski P.P. et al. Botulinum in selected neurological disorders – review. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2021. V. 15. № 4. P. 176–183.
5. Scott A.B., Rosenbaum A., Collins C.C. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Investigative Ophthalmology*. 1973. V. 12. № 12. P. 924–927.
6. Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980. V. 87. № 10. P. 1044–1049.
7. Хасанова Д.М., Мунасипова С.Э., Латыпова Г.Р. и др. Использование ботулотоксинов в лечении неврологических заболеваний. *Практическая медицина*. 2011. № 7 (55). С. 217–218.
8. Цимбалюк В.І., Зозуля Ю.А., Ніколаєнко Т.О. и др. Лікування спастичності кисті з використанням ботулотоксину А і селективної фасцикулотомії. *Український нейрохірургічний журнал*. 2011. № 3. С. 10–13.
9. Похабов Д.В., Арутюнян А.Г., Туник М.Е. и др. Новые подходы к лечению и профилактике спастичности у больных в остром периоде очаговых поражений головного мозга с использованием ботулинического токсина типа А. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020. № 4. С. 84–91.
10. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Сергієні О.В. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2003 рік: аналітико-інформ. довід. Укр. держ. НДІ медико-соц. пробл. інвалідності. Дніпропетровськ : Пороги, 2004. 95 с.
11. Зозуля І.С., Русина А.В. Оценка ограничения жизнедеятельности больных трудоспособного возраста, перенесших мозговую инсульт. *Український медичний часопис*. 2005. № 6 (50). С. 82–86.
12. Хатькова С.Е. Лечение спастичности после инсульта. *Фармакотерапия*. 2011. № 1. С. 76–80.
13. Хрипун А.В., Кладова И.В., Кивва В.Н. и др. Ботулинотерапия постинсультной спастичности: место в концепции успешной реабилитации. *Медицинский вестник Юга России*. 2016. № 2. С. 9–16.
14. Хатькова С.Е. Лечение спастичности у больных инсультом: состояние и перспективы. *Нервные болезни*. 2005. № 2. С. 47–49.
15. Клочкова О.А. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль / под. ред. О.А. Клочкова, А.Л. Куренков. М. : МЕДпресс-информ, 2020. 248 с.
16. Лобов М.А., Белоусова Е.Д., Шаховская Н.И. и др. Ботокс в лечение детского церебрального паралича. *Альманах клинической медицины*. 2001. № 4. С. 202–207.
17. Multani I., Manji J., Hastings-Ison T. et al. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Paediatric Drugs*. 2019. V. 21. № 4. P. 261–281.
18. Kaya Keles CS, Ates F. Botulinum Toxin Intervention in Cerebral Palsy-Induced Spasticity Management: Projected and Contradictory Effects on Skeletal Muscles. *Toxins (Basel)*. 2022. V. 14. № 11(772). P. 1–29.

V. Malinovskii, K. Mitrofanova. Application of botulotoxin type A in spastic conditions in neurology. – Article.

Summary. Modern methods are considered and an assessment is made of the use of botulism neurotoxin type A in diseases with a spastic component in order to expand motor activity and relieve tonic symptoms in patients with cerebral palsy and other spastic pathologies.

Key words: botulinum neurotoxins, Botox, Dysport, Xeomin, cerebral palsy, post-stroke spasticity.