

Клиническая жизнь ботулинических токсинов

С.Л. Тимербаева

Краткая историческая справка

Предполагают, что ботулизм сопутствует человечеству на протяжении всего периода его существования. Однако первое детальное описание этой тяжелой токсикоинфекции с развитием прогрессирующих параличей сделал немецкий врач J. Kerner в изданной им в 1822 г. монографии. Позднее были получены данные о том, что возбудитель ботулизма – анаэроб *Cl. botulinum* – продуцирует токсины, способные вызывать отравление. Проведенные в последующие годы исследования с целью создания бактериологического оружия на основе ботулинических токсинов (БТ) позволили разработать технологию получения БТ в очищенной кристаллической форме, что сделало возможным внедрение их в клиническую практику. После нескольких лет экспериментов на животных офтальмолог из Сан-Франциско А.В. Scott (1981 г.) впервые использовал БТ типа А (БТ-А) для коррекции косоглазия у людей. Вскоре после этого БТ-А стали применять при лечении блефароспазма, а затем и других типов фокальных дистоний и недистонических нарушений. В 1989 г. был разрешен к использованию препарат БТ-А (ботокс), а спустя год (1990) – препарат БТ-А (Диспорт). В последние годы появилась информация об официальном клиническом применении препарата БТ типа В (миоблок) и создании препаратов БТ-А в Японии, Китае и Германии. Сегодня терапия БТ-А находит свое при-

Софья Леонидовна Тимербаева – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва.

менение в самых различных областях медицины.

Семья ботулотоксинов

Семья БТ насчитывает 8 иммунологически различных типов, из которых токсины типа А, В, С₁, D, E, F, G являются нейротропными. БТ типа А – наиболее сильнодействующий нейротоксин. Токсин синтезируется в виде простой полипептидной цепочки, имеющей относительно низкую активность. Он может быть активирован бактериальными энзимами или трипсином с трансформацией в 2-цепочечную молекулу, в которой тяжелая цепочка (100 кД) соединена дисульфидной связью с легкой цепочкой (50 кД). В этом виде молекула токсина способна парализовать нервно-мышечную холинергическую трансмиссию.

Препараты БТ-А

В настоящее время в нашей стране для клинического использования доступны 2 коммерческих препарата БТ-А – ботокс и Диспорт. Оба препарата выпускаются в виде лиофилизированного порошка в стерильных флаконах и требуют особых условий хранения и транспортировки. Условия хранения Диспорта являются более либеральными – температура холодильной камеры (2–8°C), в то время как ботокс следует хранить при температуре ниже –5°C. Активность препаратов БТ-А выражается в биологических единицах: 1 единица эквивалентна средней летальной дозе (LD₅₀), вызывающей гибель половины мышей при внутрибрюшинном введении. 1 флакон Диспорта содержит 500 ЕД БТ-А, 1 флакон ботокса – 100 ЕД. Как показывают данные ряда исследований, в том числе плацебоконтролируе-

мых, при клиническом применении 1 ЕД ботокса эквивалентна 3–4 ЕД Диспорта. Лечебные дозы Диспорта составляют 100–1500 ЕД, ботокса – 50–300 ЕД. Введение БТ-А обычно проводится амбулаторно, в условиях процедурного кабинета специализированной клиники врачом, прошедшим специальную подготовку и имеющим соответствующий сертификат. Приготовленный раствор БТ-А с использованием в качестве растворителя изотонического раствора хлорида натрия рекомендуется вводить немедленно, однако допускается его применение в течение 4–6 ч при условии хранения в холодильнике. Для введения токсина обычно используют инсулиновые шприцы с различными размерами игл.

Механизмы действия

Основным механизмом действия БТ является пресинаптическая блокада холинергической нейротрансмиссии, приводящая к локальной мышечной релаксации. Блокирование освобождения ацетилхолина (Ацх) токсином предотвращает деполяризацию и сокращение мышцы. Однако данное состояние является обратимым, поскольку химическая денервация мышцы стимулирует рост аксональных коллатералей уже в течение первых 2 дней после введения БТ. Формирование нового нервно-мышечного соединения знаменует окончание блокирующего действия токсина. Процесс реиннервации мышцы занимает в среднем 3–4 мес, определяя срок возможного терапевтического действия препаратов БТ.

Известно, что БТ воздействует как на экстрафузальные мышечные волокна, так и на интрафузальные волок-

на мышечных веретенах, ингибируя влияние на них гамма-мотонейронов. Устранение избыточной проприоцептивной и болевой импульсации из ослабленных в результате инъекции БТ мышц может способствовать перенастройке двигательных зон коры и разрыву порочного круга, поддерживающего патологический гиперкинез.

Периферическая пресинаптическая блокада экзоцитоза Ацх – главный, но не единственный механизм действия БТ. В ряде исследований показано наличие у БТ центрального действия, которое, однако, в настоящее время не считается клинически значимым.

Противопоказания

Противопоказания к применению БТ-А немногочисленны. К ним относят заболевания с нарушением холинергической нейротрансмиссии (миастения, синдром Ламберта–Итона), гиперчувствительность к компонентам препаратов БТ, генерализованные двигательные расстройства (motor neuron disease), воспалительные изменения в месте предполагаемой инъекции, беременность и грудное вскармливание. В период лечения БТ не рекомендуется принимать антибиотики-аминогликозиды, препараты, влияющие на нервно-мышечную трансмиссию (например, курареподобные), тетрациклин, линкомицин, спектиномицин, препараты, повышающие внутриклеточную концентрацию кальция (аминопиридин и др.).

Показания к применению

В настоящее время область применения БТ-А охватывает самые различные клинические специальности:

- офтальмология (косоглазие);
- неврология: фокальные дистонии, спастичность (постинсультная, посттравматическая, при рассеянном склерозе), головные боли (головная боль напряжения, мигрень), миофасциальные боли;
- отоларингология: спастическая дисфония;
- гастроэнтерология: эзофагальная и пельвиректальная ахалазии;
- колопроктология: анальные трещины;

- урология: спастический мочевого пузыря, детрузорно-сфинктерная диссинергия;
- гинекология: вагинизм;
- эстетическая медицина: гиперфункциональные морщины лица, локальный гипергидроз.

Результаты многочисленных исследований, свидетельствующих о высокой эффективности и хорошей переносимости терапии БТ-А, способствуют неуклонному расширению спектра показаний к его применению. Токсин оказался эффективным в лечении дистонических и вокальных тиков при синдроме Туретта, дрожания рук и голосовых складок при эссенциальном треморе, синдрома ригидного человека, контрактур и синкинезий мышц лица вследствие невралгии лицевого нерва, избыточного слюноотделения и многих других состояний. Тем не менее, “золотым стандартом” лечения БТ-А является его применение при фокальных дистониях. Инъекции БТ-А в гиперактивные мышцы приводят к их частичному или полному параличу. Цель лечения – расслабить мышцы и облегчить произвольные сокращения с сохранением произвольного контроля. Действие БТ-А начинается, как правило, через 7–14 дней с развитием максимального эффекта к концу первого месяца. Длительность эффекта вариабельна и составляет в среднем 3–6 мес, что требует повторного введения БТ 2–3 раза в год.

Переносимость терапии БТ-А

Лечение БТ-А характеризуется хорошей переносимостью. Нежелательные эффекты достаточно редки, непродолжительны и полностью обратимы. Побочные реакции на БТ-А разделяют на локальные и системные. Локальные побочные эффекты являются результатом нежелательной диффузии токсина в соседние мышцы (птоз, дисфагия и др.). Приблизительно 5% введенного в мышцу БТ распространяется системно, что может приводить к появлению системных побочных эффектов (общая слабость и др.). Нежелательные реакции на инъекции

БТ-А, как правило, являются дозозависимыми.

Неудачи терапии БТ-А

При терапии препаратами БТ-А существует опасность развития состояния резистентности, которое наиболее изучено при фокальных дистониях и составляет приблизительно 1–5% случаев. Различают первичную (эффект отсутствует при первом введении токсина) и вторичную (возникающую после нескольких успешных инъекций) неэффективность лечения. К причинам первичной неэффективности относят недостаточную дозу БТ-А, нечеткое определение целей лечения и выбора больного, редуцированную активность препарата, неправильный выбор мышц-мишеней и другие технические ошибки. Вторичная неэффективность лечения может развиваться вследствие обострения течения болезни, технических проблем, редуцированной активности препарата, влияния психологических факторов, формирования антиботулотоксиновых антител.

Неудачи БТ-терапии могут быть оценены с помощью электромиографии и тестирования БТ-антител. Обычно формирование БТ-антител встречается в период от 200 до 1100 дней после первого введения токсина. Группы факторов риска развития иммунорезистентности составляют высокая однократная доза токсина, короткие интервалы между введениями, повторные инъекции в течение периода менее 2 нед. Пути преодоления иммунорезистентности могут включать в себя соблюдение общепринятых терапевтических правил, а также изменение используемого типа БТ (например, БТ типа В).

Опыт применения препаратов БТ-А в НИИ неврологии РАМН

Наш собственный опыт лечения различных неврологических заболеваний препаратами БТ-А составляет в настоящее время почти 10 лет. В декабре 1994 г. в НИИ неврологии РАМН было проведено первое в России международное обучение неврологов терапии ботулотоксинами. С этого пери-

ода нами пролечено более 400 больных, получивших более 1000 инъекций ботокса и Диспорта. Основными показаниями для терапии препаратами БТ-А являлись фокальные дистонии (спастическая кривошея, блефароспазм, синдром Мейжа, оромандибулярная дистония), гемифациальный спазм, головные боли напряжения, спастичность верхних и нижних конечностей вследствие перенесенного инсульта, при рассеянном склерозе и детском церебральном параличе.

При лечении **фокальных дистонических синдромов** инъекции БТ-А являлись методом выбора ввиду отсутствия удовлетворительного эффекта от проведения общепринятой терапии. Их эффективность составляла более 90% и проявлялась ослаблением или прекращением непроизвольных движений, восстановлением утраченных функций (зрение, жевание, речь и др.), уменьшением болевых ощущений. В целом степень достигнутого улучшения была дозозависимой, однако накопленный нами опыт позволил выявить такие предикторы эффективности лечения, как женский пол, меньшая длительность и тяжесть болезни. При этом наблюдалась чрезвычайно широкая индивидуальная вариабельность достигнутого улучшения. В случаях регулярных введений адекватных дозировок БТ-А мы наблюдали “ступенеобразный” эффект, характеризовавшийся достижением более отчетливого клинического улучшения при повторных инъекциях, проводившихся в условиях сохранения остаточной мышечной слабости. Наиболее значимым клиническим результатом терапии БТ-А следует считать возможность развития лечебной ремиссии заболевания. Подобные состояния наблюдались нами при разных формах фокальных дистоний, но наиболее часто – при спастической кривошее. При этом вариации количества инъекций, необходимого для достижения устойчивого улучшения состояния, составили от 1 до 6 введений БТ-А. Следует отметить также высокую (независимую от дозы препаратов) эффективность

препаратов БТ-А в отношении болевого синдрома.

Схемы выбора мышц для инъекций диктовались типом дистонии (при спастической кривошее наиболее часто – кивательные, ременные и трапециевидные мышцы; при краниальной дистонии – круговые мышцы глаз, жевательные, височные и др.) с адаптацией их для каждого отдельного случая. То есть схема введения токсина всегда была индивидуализированной. Применявшиеся нами дозировки препаратов БТ-А зависели от размера инъецируемых мышц и распространенности гиперкинезов. Так, при фокальных дистониях они составляли 50–200 ЕД ботокса или 100–700 ЕД Диспорта, при лечении спастичности – 100–200 ЕД ботокса или 500–1500 ЕД Диспорта.

Побочные эффекты терапии были достаточно редкими и, как правило, носили преходящий характер, регрессируя в течение 2–3 нед и не требуя специальных вмешательств. При инъецировании краниальных мышц более часто наблюдались: диплопия, птоз верхнего века, нарушения аккомодации. Смена техники введения БТ-А в области круговых мышц глаз с пресептальной на претарзальную позволила полностью избежать случаев развития птоза верхнего века. При введении БТ-А в шейные мышцы крайне редко отмечались незначительные затруднения глотания.

Сопоставление эффективности терапии ботоксом и Диспортом у одних и тех же больных с фокальными дистониями показало, что Диспорт характеризовался более быстрым и эффективным действием с сохранением его на протяжении большего периода времени при наличии несколько большей частоты развития побочных реакций. Кроме того, в случаях полного отсутствия эффекта на ботокс введение Диспорта (соотношение дозировок 1 : 3) позволяло добиться хорошего результата лечения, что согласуется с данными зарубежных публикаций. Подобные наблюдения позволяют говорить о целесообразности замены одного препарата другим у больных с от-

сутствием или недостаточностью клинического эффекта.

Лечение **спастичности** различного происхождения (инсульт, травма, рассеянный склероз) препаратами БТ-А представляет собой не менее важную проблему и, по мнению ряда авторитетных исследователей, в будущем это показание может стать одним из ведущих. Значимость эффективного лечения спастичности обусловлена нарушением при данной патологии ряда функций больного, ухудшением качества жизни, развитием мышечно-скелетных осложнений, а также затруднением возможности проведения реабилитационных мероприятий. Так, спастичность подошвенных сгибателей стопы является одной из важных терапевтических проблем у пациентов с гемипарезом вследствие перенесенного инсульта, поскольку значительно затрудняет ходьбу и осложняет процесс реабилитации.

Независимо от этиологических характеристик спастичности разработан определенный алгоритм терапии БТ-А, включающий в себя, в частности, тщательную оценку влияния спастичности на функцию мышц, определение целей лечения, в том числе функциональных, выбор мышц-мишеней, разработку комплексной программы ведения больного с включением реабилитационных процедур и т.д.

Показаниями к лечению спастичности БТ-А являются те случаи, когда нарушается нормальное функционирование мышц, комфортное состояние больного или имеются поздние расстройства. Наличие спастичности, вовлекающей мышцы-антагонисты, которые функционально взаимодействуют с агонистами, а также спастичности, нечувствительной к применявшимся консервативным методам лечения, также служат показанием к применению препаратов БТ-А. Снижая спастичность и тем самым увеличивая подвижность в суставах конечностей, мы создаем больному возможность получения “терапевтического–реабилитационного окна” в течение нескольких месяцев. Этот период является, несомненно, весьма благоприятным

для проведения всех возможных реабилитационных методик с большей отдачей для больного. В конечном итоге это и является основной целью локального мышечного расслабления в спастической паретичной конечности путем инъектирования в нее препаратов БТ-А.

Нами накоплен опыт введения БТ-А в спастичные мышцы верхних и нижних конечностей у больных, перенесших инсульт, пациентов с детским церебральным параличом и рассеянным склерозом. При лечении спастичности у взрослых больных мы использовали более высокие дозировки препаратов БТ-А, чем при фокальных дистониях: 150–200 ЕД ботокса или 1000–1500 ЕД Диспорта. У всех пациентов отмечалось отчетливое уменьшение спастичности на фоне хорошей переносимости лечения, сопровождавшееся снижением выраженности болевого синдрома. Результатом уменьшения спастичности являлось также заметное увеличение объема движений в суставах конечностей, что, в свою очередь, облегчало функцию

ходьбы или функции руки, связанные с осуществлением гигиены. На примерах наших пациентов мы наблюдали обратную корреляционную связь между давностью инсульта и степенью снижения спастичности, а также остаточной слабостью конечностей и их функциональным восстановлением. К предикторам позитивных исходов терапии спастичности БТ-А относят также отсутствие контрактур и достаточную мышечную массу.

Повышение эффективности инъекций БТ-А представляет собой одну из основных проблем при лечении спастичности. Несомненным условием является мультидисциплинарный подход к ведению спастичности с вовлечением физиотерапевтов, нейрохирурга и хирурга-ортопеда. Повышение эффективности лечения спастичности инъекциями БТ-А может быть достигнуто путем его интеграции с другими терапевтическими методами, такими как физиотерапия, использование ортезов, лечебная физкультура и др. Пока не разработана стратегия в отношении повторных инъекций БТ-А

при спастичности, но оценка последствий длительного его применения продолжается.

Заключение

Терапевтическое использование токсина ботулизма стало началом нового этапа в лечении ряда тяжелых заболеваний. Регулярные инъекции с применением адекватных дозировок токсина отчетливо уменьшают тяжесть болезни. Накопленный опыт лечения препаратами БТ-А позволяет говорить о том, что локальное введение ботокса или Диспорта при фокальных дистониях и спастичности по праву занимает важное место в неврологической практике. Терапия БТ-А имеет высокую социальную значимость, позволяя пациентам вернуться к трудовой деятельности и полноценной социально-бытовой жизни. Инъекции БТ-А являются методом лечения с высоким терапевтическим потенциалом, характеризуются хорошей переносимостью и благоприятными фармакоэкономическими показателями. ●

Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.

Подписной индекс 81609.



Научно-популярный журнал “Легкое СЕРДЦЕ” –

это журнал для тех, кто болеет, и не только.

Издание предназначено для людей, болеющих сердечно-сосудистыми заболеваниями и желающих больше узнать о своем недуге. В журнале в популярной форме для больных, а также их родственников и близких рассказывается об особенностях течения различных сердечно-сосудистых заболеваний, современных методах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самоведения и самонаблюдения на фоне постоянного контроля со стороны доктора. Журнал также будет интересен здоровым людям, заботящимся о своем здоровье и интересующимся достижениями современной медицины.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 30 руб., на один номер – 15 руб. **Подписной индекс 81611.**