

Неэффективность ботулинотерапии: старая проблема, новые решения

С.Л. Тимербаева

Локальная хемоденервация мышц с использованием препаратов ботулинического токсина типа А является методом выбора в лечении фокальных дистоний. В статье детально рассматриваются основные факторы, ассоциированные с первичной и вторичной неэффективностью ботулинотерапии, с особым акцентом на современных подходах к решению этой проблемы.

Ключевые слова: ботулотоксин типа А, incobotulinumtoxinA, неэффективность лечения, иммунорезистентность, Ксеомин.

Основу современной ботулинотерапии представляет наиболее сильнодействующий нейротоксин типа А. В природных условиях облигатный анаэроб *Cl. botulinum* продуцирует ботулинический токсин типа А (БТА) в комплексе с токсин-ассоциированными белками гемагглютининовой и негемагглютининовой природы, выполняющими функцию защиты от кислой среды желудка и способствующими повышению эндопептидазной активности легкой цепи нейротоксина (рис. 1) [10, 22].

Терапевтическое действие БТА – следствие долговременной, но обратимой локальной миорелаксации в результате блокады нервно-мышечной трансмиссии ацетилхолина в холинергических терминалях мотонейронов. Восстановление трансмиссии ацетилхолина и, соответственно, иннервации парализованной мышцы происходит в течение 3–4 мес вследствие спрутинга нервных окончаний и формирования новых синаптических контактов.

Клиническое использование лечебного миорелаксирующего потенциала БТА началось после первой публикации офтальмолога А. Scott в 1981 г., посвященной результатам инъекций нейротоксина в наружные мышцы глаза с целью коррекции косоглазия. Последующие десятилетия истории ботулинотерапии характеризовались значительным возрастанием интереса к этой новой терапевтической опции со стороны врачей различных медицинских специальностей – неврологов, отоларингологов, педиатров, гастроэнтерологов, урологов, дерматовенерологов, косметологов и др. Обширный спектр утвержденных медицинских показаний для ботулинотерапии включает, например, двигательные расстройства (дистония, спастичность, болевые синдромы), урологические заболевания (гиперактивный мочевого пузыря), дерматологические и косметологические состояния (гипергидроз, гиперкинетические морщины лица) и т.д. Поскольку указанные и другие клинические состояния являются хроническими, а эффекты БТА обычно длятся не более нескольких месяцев, боту-

линотерапия, как правило, состоит из повторных инъекций с целью достижения устойчивого улучшения. Тенденция к расширению как официальных, так и потенциальных показаний к терапии БТА сохраняется до настоящего времени.

За прошедшие почти 30 лет с момента официального одобрения в США (1989) применения первого препарата БТА (Ботокс, onabotulinumtoxinA, Allergan) в мире были разработаны и зарегистрированы другие препараты серотипов А и В: Диспорт (abobotulinumtoxinA, Ipsen, Франция); Миоблок (rimabotulinumtoxinB, Solstice Neurosciences Inc., США), также имеющий название Нейроблок (Eisai Europe Ltd., Великобритания); Лантокс (Lanzhou Institute of Biological Products, Китай); Релатокс (ФГУП НПО “Микроген”, Россия). Между препаратами ботулинического токсина (БТ) существуют различия, такие как состав молекулы токсина, степень очистки, производственные процессы и тип или количество эксципиентов, содержащихся в каждой рецептуре.

Особое место занимает препарат нового поколения Ксеомин (incobotulinumtoxinA, Merz Pharmaceuticals GmbH, Германия), отличительной особенностью которого является отсутствие в его составе комплексообразующих белков [18, 20, 21]. Создание чистого нейротоксина и внедрение его в широкую повседневную практику ознаменовали нача-

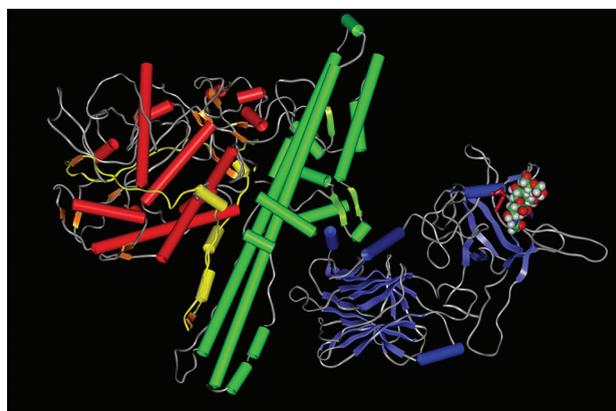


Рис. 1. Структура нейротоксина: связывающий домен (тяжелая цепь, 100 кДа), домен транслокации и каталитический домен (легкая цепь, 50 кДа).

София Леонидовна Тимербаева – докт. мед. наук, зав. V неврологическим отделением ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

ло периода пересмотра стандартных подходов, связанных с проблемой иммунорезистентности, и поиска решений вопроса дальнейшего повышения клинической эффективности ботулинотерапии.

Значительное расширение области применения ботулинотерапии делает вопросы повышения эффекта и улучшения переносимости препаратов ключевыми во всех терапевтических направлениях. Большинство пациентов удовлетворены результатами инъекций препаратов БТА, но в некоторых случаях по ряду причин эффект является недостаточным или отсутствует [1].

Одна из важных целей современных исследований в области ботулинотерапии – это определение параметров, способных охарактеризовать пациентов как чувствительных (“респондеры”) или нечувствительных (“нон-респондеры”) к БТА. В международном многоцентровом проспективном неинтервенционном исследовании с российским участием INTEREST IN CD использовали новую мультимодальную дефиницию эффекта [2, 23]. В качестве критериев определения “респондеров” были выбраны 4 наиболее важных показателя:

- выраженность эффекта (например, улучшение на $\geq 25\%$ цервикальной дистонии (ЦД) по шкале TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale – рейтинговая шкала спастической кривошеи западного Торонто);
- длительность эффекта (≥ 12 -недельный интервал между инъекцией БТА и днем, когда пациент сообщает о клиническом убывании эффекта, предполагающем необходимость повторения курса лечения);
- хорошая переносимость лечения (отсутствие связанных с лечением тяжелых нежелательных явлений);
- удовлетворенность пациента результатами терапии (“значимое улучшение” или “очень значимое улучшение” по мнению пациента по шкале CGI (Clinical Global Improvement – шкала общего клинического впечатления)).

Неэффективность ботулинотерапии определяют как отсутствие удовлетворенности больного (субъективная оценка) или врача (объективная оценка) терапевтическим эффектом препарата. Неэффективность может быть транзиторной, когда один курс лечения неэффективен, а последующие эффективны, или перманентной, когда ни первые, ни повторные инъекции не обеспечивают достижения желаемого клинического результата. Также возможна частичная (отдельные терапевтические цели не достигнуты) или полная (не отмечаются ни терапевтические, ни побочные эффекты) неэффективность [5].

В соответствии со сроками регистрации неэффективность ботулинотерапии традиционно подразделяют на первичную и вторичную. **Первичная неэффективность** определяется как отсутствие улучшения после первой инъекции БТА.

В подобных ситуациях в первую очередь следует убедиться в правильности поставленного диагноза. Если диа-

гноз не вызывает сомнений, следующим шагом должен быть пересмотр выбора мышц-мишеней и дозировок. Нередко для первой инъекции используются минимальные эффективные дозы с их увеличением при последующих курсах лечения до достижения оптимального результата терапии. Вывод о первичной неэффективности можно делать после трех последовательных циклов инъекций, проведенных с изменением схемы лечения. Следование указанной тактике позволяет существенно снизить частоту случаев отсутствия эффекта.

Вторичной неэффективностью считаются случаи, когда инъекции БТА не приводят к улучшению, несмотря на то что предшествующие курсы лечения были эффективными (по крайней мере 2 инъекции с улучшением не менее чем на 20% и/или миорелаксацией с признаками денервации по данным электромиографии (ЭМГ)) [15, 24, 25]. Вторичная неэффективность может быть полной или частичной, объективной или субъективной, постоянной или временной. Полная вторичная неэффективность возможна в первые 2–3 года лечения с предшествующим периодом частичной неэффективности.

К обсуждаемым причинам вторичной неэффективности БТА относят влияние психологических факторов (депрессия), обострение течения основного заболевания и различные технические ошибки при проведении ботулинотерапии. Например, при лечении ЦД успешные изначально схемы инъекций становятся неэффективными вследствие изменения дистонического паттерна.

Современная практика ботулинотерапии требует от врача всестороннего понимания возможных причин неэффективности лечения у конкретного пациента и их доказательного подтверждения. В целом представление о значимых **причинах недостаточного эффекта** инъекций БТА можно сформулировать следующим образом:

- 1) ошибки начального этапа терапии, а именно нечеткое определение целей, оценки показаний к проведению инъекций у конкретного пациента, неправильный выбор мышц-мишеней и др.;
- 2) неадекватное дозирование токсина (недостаточная доза);
- 3) нарушение условий хранения и транспортировки препаратов, приводящее к снижению биологической активности;
- 4) клинические синдромы с известной низкой чувствительностью к БТА (например, антероколликс при ЦД);
- 5) недостаточная точность инъекций (труднодоступные или мелкие мышцы);
- 6) диагностические ошибки (например, миастения, будучи заболеванием, при котором инъекции БТА противопоказаны, может быть расценена как блефароспазм);
- 7) низкая индивидуальная чувствительность к БТА, в том числе связанная с изменением свойств мембранных акцепторов токсина;

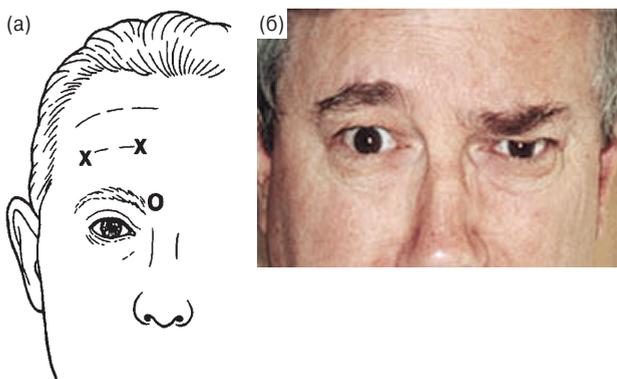


Рис. 2. Фронтальный тест, или тест нахмуривания бровей [6]. а – схематическое изображение (о – 20 ЕД БТА; х – 10 ЕД БТА); б – фото.

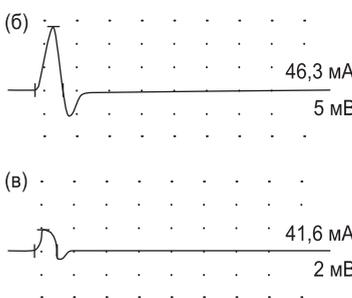


Рис. 3. ЭМГ-регистрируемый тест короткого разгибателя пальцев стопы [7]. а – проведение теста (фото); б – ЭМГ до введения БТА (14,8 мВ, температура 32,9°C); в – ЭМГ через 2 нед после введения БТА (1,8 мВ, температура 32,4°C).

8) иммунорезистентность вследствие формирования нейтрализующих антител.

К факторам, способным повысить результативность ботулинотерапии, прежде всего относят дозу БТА, что обусловлено дозозависимостью ингибирования избыточных мышечных спазмов. Усилить эффект БТА можно также путем назначения сопутствующей медикаментозной терапии, способной дополнительно воздействовать на холинергическую трансмиссию (холинолитики). Согласно рекомендациям EFNS (European Federation of Neurological Societies – Европейская федерация неврологических обществ), ЭМГ и ультразвуковой контроль помогают точно определить локализацию мышцы-мишени для инъекции БТА, что также позволяет повысить эффективность лечения [3, 7].

Современный подход к ботулинотерапии требует также активного вовлечения пациента в лечебный процесс. Вначале важно обсудить с больным ожидаемые результаты лечения, убедиться, что взгляды врача и пациента на достижимость и реалистичность целей терапии в достаточной степени совпадают. Клиническая практика показывает, что представления пациентов и врачей о том, какой резуль-

тат считать удовлетворительным, не всегда соответствуют друг другу [27, 28].

В случаях стойкого вторичного (либо первичного) отсутствия эффекта БТА следует рассмотреть вопрос о проведении других возможных методов лечения.

Важной причиной вторичной неэффективности лечения любым терапевтическим белком является его нейтрализация антителами [17]. Так, неэффективность ботулинотерапии может быть следствием иммунорезистентности, связанной с формированием нейтрализующих анти-БТ-антител [9]. Природный БТ – это комплекс нейротоксина 150 кДа и нетоксиновых кластридиальных белков, включая гемагглютинины. Чужеродные белки, являясь антигенами, способны индуцировать иммунный ответ. Антитела, блокирующие фармакологические эффекты, называют нейтрализующими, или блокирующими. Нетоксиновые кластридиальные белки, которые относят к комплексообразующим белкам или NAPs (нейротоксин-ассоциированные белки), защищают нейротоксин от деградации в кислотных условиях желудочно-кишечного тракта. Комплексообразующие белки увеличивают бактериальную белковую нагрузку и могут потенциально повышать иммунногенный риск формирования нейтрализующих антител.

Наличие иммунорезистентности требует объективного документального подтверждения с помощью специальных доказательных методик, включающих клинические, иммунохимические и биологические тесты [26]. Чувствительность и специфичность этих методов различаются, что объясняет их различную клиническую ценность при подтверждении или опровержении иммунологических механизмов развития неэффективности терапии.

Современная доказательная схема изучения роли иммунорезистентности подразумевает многоступенчатый процесс, включающий этапы от использования менее специфичных скрининговых тестов (фронтальный тест, или тест нахмуривания бровей (рис. 2)) до перехода к более объективным методикам (ЭМГ-регистрируемый тест короткого разгибателя пальцев стопы (рис. 3)) и методам “золотого стандарта” (биологические тесты защиты/летальности мышей и мышинный диафрагмальный/гемидиафрагмальный тест) [6, 7]. Недавно был разработан новый тест ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), к преимуществам которого относятся безопасность для животных, низкая стоимость и высокая чувствительность к антителам БТА [12].

Чрезвычайно важно помнить, что даже такие количественные иммунохимические методы, как иммуноферментный анализ с фиксированным антигеном и метод иммунопреципитации, не дифференцируют нейтрализующие и не нейтрализующие токсин антитела, поэтому имеют низкую чувствительность и специфичность и, соответственно, высокую частоту ложноположительных результатов [23].

Опыт клинического применения препаратов БТА свидетельствует о том, что между наличием даже блокирующих

антител и отсутствием эффекта нельзя однозначно ставить знак равенства. Терапевтический эффект БТ зависит не только от наличия или отсутствия анти-БТ-антител, но и от баланса между дозами токсина и уровнями антител. Роль иммунорезистентности в недостижении эффекта лечения маловероятна, если уровень блокирующих антител составляет менее 0,002 ЕД/мл по результатам доказательного мышиног диафрагмального теста [24].

Данные системного обзора литературы подтверждают, что частота наличия нейтрализующих антител к современным препаратам БТА является довольно низкой ($\leq 2,1\%$) [23].

При изучении динамики титров анти-БТА-антител после прекращения лечения у пациентов с дистонией и полной вторичной неэффективностью было выявлено их уменьшение у большинства больных в период 1,5–5 лет [8]. При этом процесс иммунообразования не имел значимой зависимости от характеристик пациентов (пол, возраст начала лечения) и параметров терапии (количество инъекций, интервал между инъекциями, разовая и кумулятивная дозы, длительность лечения). Полученные данные позволили говорить о возможности снижения титра антител ниже клинически значимого уровня после прекращения неэффективной терапии БТА у большинства пациентов с иммунорезистентностью, что делает возможным возобновление лечения.

В случаях с низкими титрами анти-БТА-антител частичную неэффективность можно преодолеть путем увеличения дозы БТА [11]. Однако это может привести к дальнейшему нарастанию титра нейтрализующих антител. Для такой категории пациентов решением проблемы может стать применение препарата *incobotulinumtoxinA* (Ксеомин). Так, в исследовании H. Nefter et al. пациенты с недостаточной эффективностью лечения ЦД вследствие наличия анти-БТА-антител смогли продолжить терапию *incobotulinumtoxinA*, при этом у них титр антител снижался на протяжении 36 мес с такой же скоростью, как и у пациентов, вынужденных отказаться от ботулинотерапии [19]. Неэффективность терапии БТА можно также преодолеть, используя другой серотип БТ, например тип В (препарат Миоблок/Нейроблок) [10].

В исследованиях *in vitro* было установлено, что комплексообразующие белки (и сами по себе, и в комбинации с нейротоксином) связываются с нейробластами, лимфо-бластами скелетных мышц и фибробластами кожи [29]. Полученные данные позволяют предполагать, что основой патологических эффектов комплексообразующих белков в тканях, способных опосредованно влиять на действие нейротоксина, является не адьювантная стимуляция нейтрализующих антител, а другие механизмы.

По данным многолетнего опыта ботулинотерапии выявлены факторы риска развития иммунорезистентности, среди которых выделяют:

- высокую разовую дозу БТ;
- интервалы между инъекциями менее 3 мес;

- повторные введения в течение 2 нед (бустерные инъекции);

- индивидуальные особенности реактивности иммунной системы пациента (например, детский возраст).

Вышеперечисленные факторы важно учитывать при применении препаратов БТА, состоящих из нейротоксина и комплекса гемагглютинаина.

Появление в клинической практике препарата нового поколения *incobotulinumtoxinA* (Ксеомин), очищенного от комплексообразующих белков, делает проблему иммунорезистентности в ботулинотерапии еще менее значимой [14]. Уменьшение содержания чужеродного белка в препарате БТА Ксеомин может помочь редуцировать формирование нейтрализующих антител без снижения его терапевтической эффективности [16, 17]. Использование препаратов чистого нейротоксина потенциально способно снизить степень вторичной неэффективности лечения. Преимущества лекарственной формы с низкой антигенностью особенно важны в тех случаях, когда требуются высокие дозы препарата или короткие интервалы между инъекциями.

Доступность на рынке нескольких различающихся по своим характеристикам препаратов БТА расширила возможности их замены при недостаточной клинической эффективности. По результатам исследований, в которых пациенты, получавшие стабильные дозы Ботокса или Диспорта, переводили на лечение Ксеомином, отмечена простота перехода с одного препарата на другой [4, 13, 18].

Наконец, использование препарата БТА нового поколения Ксеомина со сниженной антигенной нагрузкой в настоящее время является одним из путей профилактики формирования вторичной иммунорезистентности.

Заключение

Современное развитие ботулинотерапии, появление новых препаратов, совершенствование методик и накопленный клинический опыт позволяют предложить новые подходы к решению проблемы неэффективности этого метода лечения.

Наиболее часто к неэффективности инъекций БТА приводят факторы, устранимые в процессе терапии. Корректировка диагноза, обсуждение с пациентом целей и ожиданий, пересмотр мышц-мишеней, изменение дозировок, использование ЭМГ и ультразвуковой навигации позволяют сократить число случаев неэффективности ботулинотерапии до минимума. Развитие нейтрализующих БТА антител является одной из возможных, но редко встречающихся причин неэффективности ботулинотерапии.

Врачам следует использовать свои знания, клинический опыт, а также рекомендации ведущих международных специалистов для достижения максимального эффекта ботулинотерапии. Появление нового поколения препаратов чистого, свободного от токсин-ассоциированных белков нейротоксина (*incobotulinumtoxinA*, Ксеомин) делает

проблему иммунорезистентности клинически незначимой и открывает новые возможности метода.

Современный тренд ботулинотерапии – это соответствие индивидуальным нуждам пациента с целью достижения наибольшей удовлетворенности полученными результатами лечения.

Список литературы

1. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2013.
2. Тимербаева С.Л., Хасанова Д.Р., Коренко Л.А., Бельская Г.Н. Результаты лечения российской группы пациентов в рамках международного наблюдательного исследования "Факторы, определяющие ответ пациентов с идиопатической цервикальной дистонией на терапию ботулиническим токсином типа А" // Журн. неврол. и психиатр. 2015. Т. 115. № 5. С. 52–56.
3. Albanese A., Asmus F., Bhatia K. P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias // *Eur. J. Neurol.* 2011. V. 18. № 1. P. 5–18.
4. Albanese A., Abbruzzese G., Dressler D. et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement // *J. Neurol.* 2015. V. 262. № 10. P. 2201–2213.
5. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity // *BioDrugs.* 2012. V. 26. № 2. P. e1–9.
6. Brin M.F., Comella C.L., Jankovic J. et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay // *Mov. Disord.* 2008. V. 23. № 10. P. 1353–1360.
7. Cordivari C., Misra V.P., Vincent A. et al. Secondary nonresponsiveness to botulinum toxin A in cervical dystonia: the role of electromyogram-guided injections, botulinum toxin A antibody assay, and the extensor digitorum brevis test // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 10. P. 1737–1741.
8. Dressler D., Bigalke H. Botulinum toxin antibody type A titres after cessation of botulinum toxin therapy // *Mov. Disord.* 2002. V. 17. № 1. P. 170–173.
9. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy // *Mov. Disord.* 2004. V. 19. № 8. P. 92–100.
10. Dressler D., Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc // *Eur. J. Neurol.* 2006. V. 13. Suppl. 1. P. 11–15.
11. Dressler D. Clinical relevance of botulinum toxin antibodies // *Nervenarzt.* 2008. V. 79. Suppl. 1. P. 36–40.
12. Dressler D., Gessler F., Tacik P., Bigalke H. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of botulinum toxin antibodies // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. № 10. P. 1322–1324.
13. Dressler D., Tacik P., Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) // *J. Neural Transm. (Vienna).* 2014. V. 121. № 1. P. 29–31.
14. Eisele K.H., Fink K., Vey M. et al. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes // *Toxicon.* 2011. V. 57. № 4. P. 555–565.
15. Ferreira J.J. Survey of practices employed by neurologists for the definition and management of secondary nonresponse to botulinum toxin in cervical dystonia // *Funct. Neurol.* 2012. V. 27. № 4. P. 225–230.
16. Frevert J., Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? // *Biologics.* 2010. V. 9. № 4. P. 325–332.
17. Frevert J. Pharmaceutical, biological and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products // *Drugs.* 2015. V. 15. № 1. P. 1–9.
18. Grosse D.G., Tyrrell E.G., Grosset K.A. Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport) to incobotulinumtoxinA (Xeomin) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases // *J. Rehabil. Med.* 2015. V. 47. № 2. P. 183–186.
19. Heffer H., Hartmann C., Kahlen U. et al. Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins – a single cohort 4-year follow-up study // *BMJ Open.* 2012. V. 2. № 4. pii: e000646.
20. Jost W.H., Blumel J., Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (Xeomin) in focal dystonia // *Drugs.* 2007. V. 67. № 5. P. 669–683.
21. Jost W.H., Benecke R., Hauschke D. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders // *Drug Des. Devel. Ther.* 2015. V. 9. P. 1913–1926.
22. Kukreja R.V., Singh B.R. Comparative role of neurotoxin-associated proteins in the structural stability and endopeptidase activity of botulinum neurotoxin complex types A and E // *Biochemistry.* 2007. V. 46. № 49. P. 1416–1424.
23. Misra V.P., Ehler E., Zakine B. et al. Factors influencing response to botulinum toxin type A in patients with idiopathic cervical dystonia: results from an international observational study // *BMJ.* 2012. V. 2. № 3. P. 1–8.
24. Moore P., Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin // *Handbook of Botulinum Toxin Treatment.* 2nd ed. / Ed. by P. Moore, M. Naumann. Malden, MA: Blackwell Science, 2003. P. 28–75.
25. Naumann M., Carruthers A., Carruthers J. et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (Botox®) across multiple indications // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. № 13. P. 2211–2218.
26. Sesardic D., Jones R.G., Leung T. et al. Detection of antibodies against botulinum toxins // *Mov. Disord.* 2004. V. 19. Suppl. 8. P. S85–91.
27. Sethi K.D., Rodriguez R., Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia // *J. Med. Econ.* 2012. V. 15. № 3. P. 419–423.
28. Skogseid I.M., Kerty E. The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment // *Eur. J. Neurol.* 2005. V. 12. № 3. P. 163–170.
29. Sun Y., Wang L., Singh B.R. Botulinum neurotoxin type A complex proteins bind to neuronal as well as non-neuronal cells [poster] // 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Buenos Aires. June 14–17, 2010.