

Лекарствени продукти, съдържащи ботулинов невротоксин

Д-р Павлина Гатева

Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, Медицински университет, София

Резюме

В последните години интересът към продуктите, съдържащи ботулинов токсин, все повече расте, не само по отношение на използването им в козметиката, но и при лечение на редица заболявания – спастичитет, блефароспазм и др. Налични са няколко лекарствени продукта, разрешени за употреба от съответните регулаторни органи, но чрез интернет са достъпни и редица аналогични продукти, които крият повишен риск. Цел на настоящата статия е да се направи преглед на съществуващите лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин, по отношение на тяхната ефикасност и безопасност, с оглед на повишаване бдителността при използването им в медицинската практика.

Ключови думи: ботулинов токсин, спастичитет, имуногенност

Botulinum neurotoxin containing drug products

Pavlina Gateva

Department of pharmacology and Toxicology, Faculty of medicine,
Medical University, Sofia

Abstract

In the recent years the interest related with products, containing botulinum toxin is increased not only because of its application in the cosmetics, but also in relation with the treatment of diseases – spasticity, blefarospasm etc. Several drug products are in the market, approved by the Regulatory organs. Via internet also one can find similar products and this is related with an increased risk. Aim of this paper is to make a review of existing botulinum toxin containing products, their efficacy and safety, in order to increase the vigilance when using in a medical practice.

Key words: botulinum toxin, spasticity, immunogenicity

Въведение

34 Ботулиновият невротоксин е белтък, продуциран от анаеробния Грам-позитивен пръчковиден бактерия *Clostridium botulinum*. Това е най-мощният естествено срещан токсин. *C. botulinum* съставлява 4 генетично различни групи, които продуцират 7 антигенни типа (от А до G) от невротоксина. Само два от тях – А и В, се използват като лекарства.

Немският лекар Justinus Kerper публикува първата монография през 1820 г. Върху симптомите при отравяне с колбаси, което ние днес разпознаваме като ботулизъм¹. Терминът ботулизъм идва от латинската дума *botulus*, което означава колбас (но може да се отнесе и към пръчковидните щамове *Bacillus* и *Clostridium*). Няколко години по-късно той съобщава няколко случая на отравяния с колбаси и изказва предположение, че малка доза от отравата в развалени колбаси може да бъде полезна при състояния, свързани със свръхвъзбудимост на вегетативната нервна система. 150 години по-късно тази хипотеза бива потвърдена. За пръв път ботулиновият невротоксин е бил кристализиран през 1946 г., а за пръв път е бил използван при пациент със страбизъм през 1980².

Ботулиновият токсин е инхибитор на отделянето на ацетилхолин и невромускулен блокер. Той е един от най-мощните тъканноселективни медикаменти, известни във фармакологията³. Пикът на клинично изяснения му невромускулно-блокиращ ефект настъпва между 2-рия и 6-ия ден от прилагането му и трае няколко месеца.

Понастоящем са налични 4 различни лекарствени продукта, съдържащи ботулинов невротоксин с различна специфична активност, представени в табл. 1. През 2009 г. FDA присъди непатентни имена за всяка от наличните лекарствени форми. Тези различни наименования са въведени с цел предотвратяване на лекарствени грешки и позволяват лекарствените продукти ясно да бъдат идентифицирани. Уникалните наименования служат за напомняне на медицинските специалисти, че различните лекарствени продукти се различават по състав на ingredientите, по ексципиентите, по единиците, по мощността си, по условията на съхранение, реконституиране и срок на годност, прилагане, индикации, цена, безопасност и ефикасност.

Клиницистите трябва да са особено бдителни,

	Onabotulinum - toxin A	Rimabotulinum - toxin B	Abobotulinum - toxin A	Incobotulinum - toxin A
Серотип	A	B	A	A
Специфична активност, U/ng	20	75–125	40	167
Опаковка, U в един флакон	100, 200	2 500, 5 000 или 10 000	300, 500	50, 100
pH	7.4	5.6	7.4	7.4
Големина на комплекса	900	700	900	150
Лекарствен продукт	Вакуум-изсушен	Разтвор (5000 U/mL)	Лиофилизат	Лиофилизат
Съхранение на лекарствения продукт	-5°C или 2–8°C	2–8°C	2–8°C	Стайна температура
Съхранение след реконституиране	2–8°C за 24 h	За няколко часа	2–8°C за няколко часа	2–8°C за 24 h
Индикации	Аксиларна хиперхидроза, блефароспазъм, цервикална дистония, глабеларни линии, профилактика на мигрена, неврогенна свръхактивност на детрузора, страбизъм, спастичитет на горни крайници	Цервикална дистония	Цервикална дистония, глабеларни линии	Блефароспазъм, цервикална дистония
Търговско наименование	<i>Botox</i>	<i>Myobloc</i>	<i>Dysport</i>	<i>Xeomin</i>

Табл. 1. Характеристика на ботулиновите невротоксини^{4, 5}

тъй като различните търговски препарати не са клинично еквивалентни или взаимозаменяеми – имат различни помощни вещества, различна молекулна структура, използвани са различни методи на пречистване, имат различна мощност и следователно инструкциите за дозиране са специфични за всеки продукт⁶. У нас има регистрирани лекарствени продукти, съдържащи Abobotulinum - toxin A, показани при някои форми на спастичитет, тортиколиз, блефароспазъм, лицеви хемиспазъм и аксиларна хиперхидроза⁷.

Приложението на ботулиновия токсин е експериментирано с успех в редица области, като стоматология, дерматология, гастроентерология, гинекология, неврология, офталмология, оториноларингология, физикална медицина и рехабилитация и урология. Публикувани са данни за ефектите при прилагането му при следните заболявания⁴: ахалазия, доброкачествена простатна хиперплазия, хронични анални фисури, дистония (ларингеална, цервикална, на крайници, оромандибуларна), фациална хиперкинезия (блефароспазъм, хемифациален спазъм), главоболие, хиперхидроза (аксиларна, густаторна), свръхактивен пикочен мехур, болкови синдроми (болка в долната част на гърба, миофациална болка), спазъм на тазовото дъно, сялорей, спастичитет (на горни и долни крайници), спастича дисфония, страбизъм, темпоромандибуларно ставно заболяване, тендинопатии, тикове, тремор. Голяма част от тези области на потенциална приложимост на ботулиновия токсин обаче не фигурират в официалните показания за прилагането му.

Ботулиновият невротоксин ефикасно намалява мускулния тонус и подобрява пасивната функция при възрастни индивиди със спастичитет на горните и

долните крайници и лекува спастичитета на горни и долни крайници при деца с церебрална парализа. Американската академия по неврология препоръчва ботулиновия невротоксин като ефикасно лечение на широк спектър от заболявания, протичащи със спастичитет, като церебрална парализа, мултиплена склероза, инсулт, увреждане на гръбначния мозък и невродегенеративни заболявания⁸. Терапевтичният ефект се изразява в увеличаване на обема на движенията, подобрен комфорт, превенция на контрактурите и намаляване на болката⁹. До момента са публикувани няколко консенсусни документа и резултати от доказателствената медицина във връзка с прилагането на ботулинов токсин⁴.

Нелицензирани продукти, съдържащи ботулинов токсин

Нелицензирани продукти, съдържащи ботулинов токсин, се предлагат в интернет. Те не бива да бъдат използвани като заместители на официално разрешените продукти. В редица случаи се установяват неточности в обозначаването на мощността или на активността на съдържащия се в тях токсин¹⁰. Ботулинов токсин тип А, произвеждан в Китай и разпространяван под името Prosigne, съдържа говежди желатинов протеин (като ексципиент), който може да предизвика алергични реакции и теоретично представлява риск за пренос на говежда спонгиформена енцефалопатия. Друг продукт, продаван под името CNBTX-A, също произвеждан в Китай, съдържа значително по-големи нива ботулинов токсин, отколкото е обявено, което носи значителен здравен риск за пациентите. Корейски коз-

метичен продукт с наименованието Neurotox също съдържа ботулинов невротоксин и се причислява към нелицензираните продукти. Освен споменатите в интернет могат да бъдат намерени още някои.

Фармакология

Фармакологията на лекарствените форми, съдържащи ботулинов токсин, е комплексна. Като цяло, токсинът блокира невромускулния синапс и генерира мускулните влакна. Третирането с токсина често се нарича хемоденервация.

Невромускулният синапс се формира между моторния неврон и мускулното влакно. Активирането на невромускулния синапс и отделянето на ацетилхолин води до пропация на акционния потенциал и до мускулна контракция. Ботулиновите токсини А и В са специфични за холинергичните неврони и блокират отделянето на ацетилхолин, причинявайки невромускулен блок.

Ботулиновият токсин серотип А и В са високомолекулни белтъчни комплекси. Белтъчните комплекси се наричат прогениторни токсини. Състоят се от нетоксични акцесорни протеини, ковалентно свързани със самия невротоксин. При производствения процес невротоксинът се „отчупва“ от акцесорните протеини и става напълно активен¹¹. Получава се двуверижен продукт, съставен от тежка и лека верига, свързани с дисулфиден мост. Нетоксичните акцесорни молекули изглежда стабилизират молекулата на токсина. Прогениторните токсини са с различно молекулно тегло (300, 500 и 900 kDa)¹².

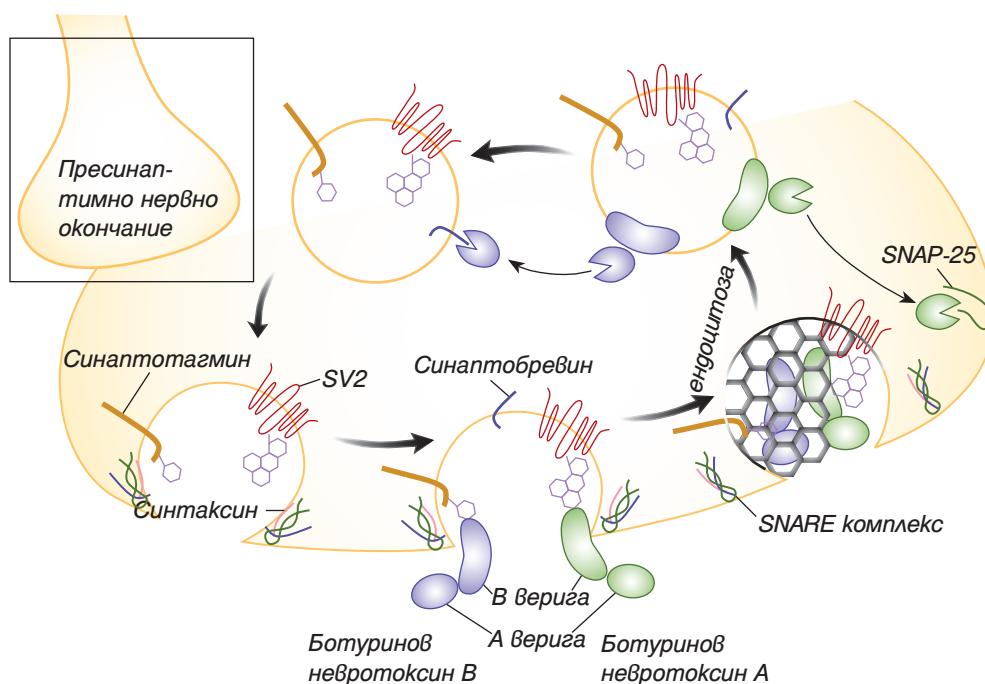
Фармакологичната активност се дължи на „отчупения“ от акцесорните протеини токсин. Този про-

цес се осъществява при физиологично рН. Макар че тип А и тип В токсините се различават по големината и по механизъм на действие, и в двата случая се стига до потискане на отделянето на ацетилхолин.

Ботулиновият токсин е активен както в нормални, така и в патологично хиперактивни мускули. След прилагане на ботулиновия токсин свързването на синапсите с токсина намалява. Ето защо повторното инжектиране не е оправдано от фармакологична гледна точка (няма да има ефект). Сложен 4-степенен процес описва механизма на действие на ботулиновите токсини (фиг. 1). Той включва:

1. Свързване/залавяне на токсина. Ботулиновите токсини А и В се свързват с мембранны рецептори – съответно синапсен везикуларен протеин-2 (SV-2) и синаптограмин.
2. Формиране на ендозома и интернализация. След свързване токсинът необратимо се захваща и се интернализира чрез ендоцитоза.
3. Активен транспорт на токсина от ендозома в цитозола.
4. Разцепване на невротоксина. Токсинът катализира разцепването на т. нар. SNARE протеини (или SNAP-25, или VAMP/synaptobrevin). Това предотвратява фузията и екзоцитозата на везикули и се блокира отделянето на ацетилхолин в невромускулните синапси.

Механизмът на действие на ботулиновия токсин върху миоепителните клетки (слюнчените и потните жлези) не е известен. Миоепителните клетки са специализирани гладкомускулни структури и контракциите им се медираат от ацетилхолина. Предполага се, че механизмът е аналогичен на този в невромускулните плочки, но ефектът е по-продъл-



Фиг. 1. Механизъм на действие на ботулиновия токсин¹³

жителен. Това се обяснява с разлика в кинетиката или в свързващия афинитет.

Ботулиновият токсин освен това инхибира отделянето на субстанция Р и на калцитонин-ген-свързания пептид (CGRP), участващи в ноцицепцията¹⁴. Освен това изследванията при животни показват, че периферно инжектираният ботулинов токсин претърпява ретрограден аксонен транспорт до антиноцицептивните ядра в ЦНС¹⁵.

Ботулиновият невротоксин инхибира вазикларното скачване и последващото отделяне на ацетилхолин в невромускулния синапс, което води до хемоденервация и намалява мускулните контракции. Макар че серотиповете ботулинов невротоксин действат чрез различни протеини, които са важна част от синаптичния фузионен комплекс, механизмът на действие е едни и същ при всички антигенни типове¹⁶.

Ботулиновите невротоксини са ефикасни, но продължителността на ефекта им варира. Продължителността на парализата, която предизвикват, се определя от типа на самия невротоксин и от типа на нервното окончание. Ефектът трае от 2 до 4 месеца в невромускулните синапси и над 1 година във вегетативната нервна система¹⁷.

Индикации и дози

Предизвикателство при използването на ботулиновия невротоксин представлява дозирането на базата на телесното тегло, което ограничава количеството лекарство, което трябва да се използва, а също така и по-високата цена. Трябва да се помни, че ботулиновият токсин е потенциално смъртоносен и следва да се прилага с внимание.

Лекарствените продукти, съдържащи ботулинов токсин, не са сравними помежду си и не са взаимозаменяеми.

Терапевтичната доза зависи от индикацията, таргетния мускул, инжекционното място, повлияване в миналото, анамнеза за нежелани ефекти. Мускулът може да се инжектира на различни места и различна дълбочина. Разстоянието между две инжекции трябва да е поне 1–2 cm. При някои индикации инжектирането се осъществява под електромиографски контрол.

Изборът на най-подходящите мускули за инжекционна терапия на ботулинов невротоксин често е голямо предизвикателство. Макар че за целта би могло да се използва електромиография или ултразвук, няма доказан или универсално приет метод¹⁸. Друг комплициращ фактор, свързан с използването на ботулинов невротоксин, е определяне на оптималната доза. Препоръчаните дози за някои мускулни групи са възприети чрез консенсус, а не чрез проучвания доза-отговор. Тези елементи – техники на прилагане и оптимално дозиране – трябва допълнително да бъдат проучени.

Съществуват най-разнообразни практики по отношение на терапията на спастичитета. В повечето случаи клиницистите започват с перорална терапия с baclofen или с tizanidine. Едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване обаче показва, че ботулиновият токсин е по-ефикасен и с по-малко нежелани ефекти в сравнение с tizanidine при хроничен спастичитет на горните крайници, след инсулт или след травматично увреждане на мозъка.¹⁹

Често срещано ограничение по отношение на прилагането на ботулинов токсин за лечение на спастичитет е определянето на дозата на базата на телесното тегло. Това силно стеснява възможностите при наличие на генерализиран тонус. Например пациент с дисплегичен спастичитет на долните крайници (плантарна флексия на стъпалото, съзване в коляното и аддукция на тазобедрената става) и флексорен спастичитет на ръцете (вътрешна ротация и флексия на мишницата, пронация на предмишниците и свити пръсти) не би могъл да бъде повлиян единствено с прилагане на ботулинов невротоксин.

Типично пациентите, които се повлияват благоприятно от ботулиновите невротоксини, имат специфично поставени цели – напр. да си отворят ръката, за да се подобри хващането, да си изправят стъпалото, за да се подобри походката, или целта е да се повлияе на специфична мускулна група, която причинява фокален проблем. Ако контрактурите на пациента са с давност от няколко години, не може да се очаква, че ще има ефект. Много по-добър ефект се постига при съчетаване на инжектирането на медикамента с физиотерапия.

Дифузия и разпространение на токсина

Докато локалните нежелани ефекти са относително честни при инжектиране на ботулинов невротоксин, то системните нежелани ефекти са относително редки, макар и напълно възможни. Макар че се инжектира локално, ботулиновият невротоксин може да се разпространи и да причини системни симптоми на ботулиново отравяне – дифузна мускулна слабост, дихателна недостатъчност, дисфагия, зрителни нарушения²⁰. Тези симптоми са с повишен риск при деца и инвалидизирани възрастни с множество проблеми, особено при такива с дихателна недостатъчност. Клиницистите и пациентите трябва внимателно да наблюдават за появата на сериозни нежелани ефекти.

Имуногенност и вторична липса на ефект

Тъй като токсинът е чужд протеин, количеството, което се прилага, трябва да е възможно най-малко, за да се намали имунният отговор. Общата имуногенност на ботулиновия токсин е ниска, тъй като белтъкът бързо се интернализира в таргетните

клетки. Честотата на имунните реакции е 2–3%²¹. Предполага се, че нетоксичните акцесорни протеини могат да действат адювантно за синтеза на аглутиниращи антитела и така да намалят имунорезистентността²². Адювантите са неспецифични стимулатори на имунния отговор. При свързване с антигена те подпомагат отлагането или секвестрирането на инжектирания материал. Имуногенният риск е още един неразрешен въпрос при сравняване на различните лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин.

Антитяло-позитивните пациенти стават вторично резистентни на действието на ботулиновия токсин. Лекарствените продукти, произведени преди 1998 г., са били по-имуногенни в сравнение със съвременните (след 1998 г.), използвани в практиката²³. Имунорезистентност следва да се подозира, ако пациентите развият намалена ефикасност след първоначално успешно лечение. Някои пациенти не се повлияват дори и при първата инжекция. Това рядко състояние се означава като първична резистентност. Причини за първична резистентност могат да бъдат неправилно подбрано място за инжектиране, неправилно разтваряне или съхранение на лекарствения продукт, много ниска доза, промяна в самото заболяване или в начина, по който пациентът оценява ефекта. Препоръчва се използването на най-малката ефективна доза през максимално дълъг интервал, за да се намали рискът от имунологична резистентност.

Експоненти

Лекарствените форми, съдържащи ботулинов токсин, са предназначени за парентерално прилагане. Продуктите, съдържащи токсин А, са лиофилизирани или изсушени и трябва да бъдат реконституирани. Продуктите, съдържащи токсин В, са под формата на готови разтвори. Всички лекарствени продукти съдържат човешки серумен албумин. Неговото предназначение е да увеличава стабилността на разтвора. Освен това той намалява абсорбцията на токсина в стената на флакона и спринцовката. Човешкият серумен албумин е изключително безопасен и не осъществява пренос на вирусна инфекция. Употребата на продукти, получени от човешки серум, е забранена в някои религии.

Безопасност

През 2009 г. FDA изиска от производителите на всички продукти, съдържащи ботулинов токсин, да добавят специално предупреждение върху опаковките за възможно дистантно разпространение на токсичния ефект. В резултат от разпространяване на токсина извън мястото на приложение могат да бъдат наблюдавани: астения, замъглено или двойно

виждане, затруднено дишане, дизартрия, дисфагия, главоболие, мускулна слабост, птоза, уринна инконтиненция. Симптомите могат да се появят часове или седмици след инжектирането. В някои случаи изходът е бил фатален.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да търсят лекарска помощ, ако почувстват трудности при преглъщане, дишане или говорене след инжектиране на ботулинов токсин. Пациентите не бива да шофират, нито да работят със сложни машини, ако настъпи мускулна слабост или нарушение в зрението.

Литература

1. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. – *J Neural Transm*, 2008; 115(4):559–565.
2. Naumann M, Toyka KV, Moore P. History and current applications of botulinum toxin—from poison to remedy. In: Moore P, Naumann M, eds. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. Malden, Mass.: Blackwell Science; 2003; 3–8.
3. Johnson EA. Clostridial toxins as therapeutic agents: benefits of nature's most toxic proteins. – *Annu Rev Microbiol*, 1999; 53:551–575.
4. Zoltan Mari, Elizabeth Ann Moberg-Wolff. Optimal Assessment and Therapy for Patients with Spasticity. 22-Oct-12, <http://www.cmecorner.realcme.com/cms/node/287026>.
5. Jack J. Chen. Understanding Available Formulations of Botulinum Toxin Agents <http://www.powerpak.com/course/preamble/107987>
6. Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, De Cat J, Desloovere K. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. – *J Child Orthop* 2010; 4:183–195.
7. http://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/img_2700.pdf
8. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. – *Neurology* 2008; 70:1691–1698.
9. Vanek Z, Menkes JH. Spasticity: Introduction and pathophysiology. 2010; <http://emedicine.medscape.com/article/1148826>. Accessed July 15, 2012.
10. Pickett A, Mewies M. Serious issues relating to the clinical use of unlicensed botulinum toxin products. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(1):149–150.
11. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm* 2008; 115(4):559–565.
12. Inoue K, Fujinaga Y, Watanabe T, et al. Molecular composition of *Clostridium botulinum* type A progenitor toxins. – *Infect Immun* 1996; 64(5):1589–1594.
13. Jahn R. Neuroscience. A neuronal receptor for botulinum toxin. – *Science* 2006; 312(5773):540–541.
14. Carruthers A. History of the clinical use of botulinum toxin A and B. *Clin Dermatol* 2003; 21(6):469–472.
15. Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, et al. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). – *J Neurosci* 2011; 31(44):15650–15659.
16. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285:1059–1070.
17. Rossetto O, Montecucco C. How botulinum toxins work. In: Moore P, Naumann M, eds. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. Malden, Mass.: Blackwell Science; 2003; 9–27.
18. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. – *Neurology* 2008; 70:1691–1698.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.