

VYUŽITÍ BOTULOTOXÍNU V TERAPII SIALORRHEI U PARKINSONOVÉ CHOROBY

MUDr. Ivica Husárová, MUDr. Marek Baláž, doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus

I. neurologická klinika LF MU Fakultní nemocnice u sv. Anny Brno

Sialorrhea je častým symptómom u Parkinsonovej choroby, vyskytuje sa takmer u 75 % pacientov. Cieľom našej retrospektívnej štúdie u pacientov s Parkinsonovou chorobou so sialorrhoeou bolo objektivizovať efekt aplikácie botulotoxinu A do slinných žliaz. V súbore 12 pacientov s Parkinsonovou chorobou, u ktorých bola sialorrhea významným subjektívnym príznakom, bola zahájená terapia botulotoxínom A. Efekt aplikácie botulotoxinu bol hodnotený škálou Unified Parkinson's Disease Rating Scale – (UPDRS, časť 2, položka 2 a škálou Clinical Global Impression (CGI). Priemerná dávka botulotoxinu A na jednu aplikáciu bola 82,5 MU ± 33,87. Priemerná dĺžka terapeutického efektu bola 10 týždňov. 56,6% pacientov dosiahlo CGI skóre 5, 21,7% pacientov dosiahlo skóre 1 a ďalších 21,7% pacientov skóre 9. Neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky. Výsledky našej práce potvrdili efektívnosť a bezpečnosť podania botulotoxinu pri sialorrhoe u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Kľúčové slová: Parkinsonova choroba, sialorrhea, botulotoxin A.

Neurol. pro praxi, 2007; 3: 168–170

Zoznam skratiek

CGI – Clinical Global Impression

BXT – botulotoxin

L-DOPA – levodopa

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Úvod

Parkinsonova choroba je progredujúce neurodegeneratívne ochorenie bazálnych ganglií postihujúce nigrostriálny systém. Klinický obraz je daný vzájomnou kombináciou motorických a nemotorických symptómov v individuálnom pomere výskytu a individuálnej progresii. Medzi nemotorické príznaky zaraďujeme psychické, senzorické, vegetatívne dysfunkcie. Vegetatívne poruchy u Parkinsonovej choroby bývajú prítomné v rozličnej miere prakticky u všetkých pacientov. Jednou z vegetatívnych porúch je i sialorrhea, nadmerná tvorba slín (1, 2, 11).

Sialorrhea, je častým symptómom u Parkinsonovej choroby, vyskytuje sa takmer u 78% pacientov (4). Ide o relatívne zvýšený slinotok (bez nadmernej tvorby slín), spôsobený motorickou a senzorickou dysfunkciou. Z motorických dysfunkcií je to najmä zníženie prehltacieho reflexu, oslabenie koordinácie svalstva zapojeného do orofaryngeálnej fázy prehltacieho aktu, oslabenie kontroly periorálneho faciálneho svalstva, anteflekčné postavenie krku a hlavy (12). Následkom senzorickej dysfunkcie dochádza k zníženiu schopnosti pacienta spozorovať zvýšený slinotok.

Sialorrhea u pacientov s Parkinsonovou chorobou je spojená s množstvom rôznych komplikácií. Často predstavuje významný psychosociálny problém, izolujúci pacienta od spoločnosti. V dôsledku macerácie vznikajú sekundárne periorálne dermatitídy. Taktiež sa zvyšuje riziko aspiračnej pneumónie. V týchto prípadoch je nutné pristúpiť k terapeutickému ovplyvneniu sialorrhie.

Liečba sialorrhie zahŕňa niekoľko terapeutických modalít. Jednou z možností je rádioterapia, ožiarenie slinných žliaz s následnou xerostómiou, ktorá však prináša riziko sekundárnych malignít.

Z medikamentózných možností sa využívajú anticholinergiká. Hlavným zástupcom anticholinergík je atropín, ktorý je kompetitívnym antagonistom acetylcholínu na muskarínových receptoroch. U parkinsonských pacientov so sialorrhoeou sa využíva sublinguálne podanie 0,5% atropínu, obvykle sa aplikuje 1–3x denne. Efekt podania je však kratší v porovnaní s aplikáciou botulotoxinu. Nežiaduce účinky spojené s jeho parasimpatikolytickým pôsobením sa vyskytujú väčšinou pri perorálnom, či parenterálnom podaní, avšak sporadicky i pri sublingválnej aplikácii. Napr. zvyšuje srdečnú frekvenciu ktorá môže viesť k rôznym arytmiám, môžu sa vyskytnúť bolesti hlavy alebo rôzne psychické (až psychotické komplikácie).

Antiparkinsoniká – levodopa, iné dopaminergné preparáty, anticholinergiká a amantadín – takisto znižujú saliváciu u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Botulotoxin je významným terapeutickým nástrojom u mnohých obtiažne liečiteľných neurologických symptómov a syndrómov. V posledných rokoch sa využíva i v ovplyvnení hypersalivácie. Účinok botulotoxinu spočíva v blokade exocytózy acetylcholínu do synaptickej štrbiny nervosvalového spojenia (slinné žľazy sú inervované cholinergnými parasimpatikovými nervami). K inhibícii uvoľnenia acetylcholínu v prípade podania botulotoxinu do slinných žliaz môže dôjsť i v parasimpatikových gangliách lokalizovaných v blízkosti slinných žliaz. V terapeutickej praxi k ovplyvneniu sialorrhie sa využíva aplikácia botulotoxinu A. Menej informácií máme o podávaní botulotoxinu B. V ČR existujú dva komerčne vyrábané preparáty botulotoxinu A: Dysport a Botox (6, 12).

Botulotoxin sa podáva transkutánnou, eventuálne intraduktálnou cestou na základe anatomických znalostí uloženia žliaz – „blind injections“. K presnejšej lokalizácii môže byť využitý ultrazvuk. Obe techniky majú dobrý efekt a nízky profil nežiadúcich účinkov.

Podanie pod kontrolou ultrazvuku viedlo počas prvého týždňa k signifikantne významnému objektívnemu poklesu salivácie, kým pri skupine bez použitia ultrazvuku k signifikantnej redukcii salivácie nedošlo (3, 12). Pri použití subjektívneho hodnotenia nebol medzi týmito skupinami pozorovaný signifikantný rozdiel.

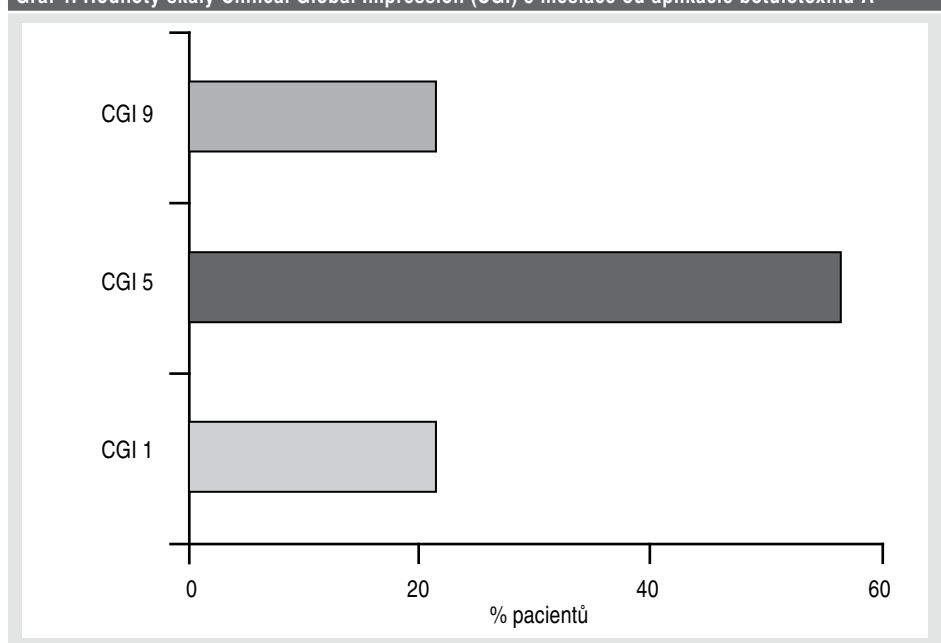
Na základe výsledkov zahraničných štúdií (niekoľkých placebo kontrolovaných dvojito zaslepených štúdií) je odporúčaná dávka botulotoxinu do príušnej žľazy medzi 5–75 U u prípravku Botox, a 10–145 MU u prípravku Dysport. Pri aplikácii do submandibulárnej žľazy sa odporúča podať 5–30 U Botoxu a maximálne 80 MU Dysportu. Veľkosť dávky sa môže líšiť v závislosti na injekčnej technike (aplikuje sa obvykle do 2–4 žliaz), závažnosti sialorrhie, skúsenosti a preferencii terapeuta a na individuálnej responzivnosti pacienta na botulotoxín. Pri aplikácii botulotoxinu do slinných žliaz môže dôjsť k iritácii, zápalu a bolestivosti v mieste podania. Xerostómia ako nežiadúci (nadmerný) efekt aplikácie botulotoxinu je málo pravdepodobná, vzhľadom k dostatočnej produkcii slín z ostatných slinných žliaz.

Efekt terapie je v klinických štúdiách hodnotený kvalitatívne, pomocou rôznych numerických škál, napr. Visual Analogue Scale, Clinical Global Impression Scale, Drooling Rating Scale v rámci Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Dysphagia Scale atď (12). Medzi kvantitatívne metódy zaraďujeme napríklad váženie slín pomocou dentálnych tampónov vložených do ústnej dutiny, scintigrafické vyšetrenie slinných žliaz pred a po aplikácii botulotoxinu.

Tabuľka 1. Clinical Global Impression Scale (čísla v tabuľke uvádzajú stupeň terapeutického efektu a vedľajších účinkov použitý k celkovému štatistickému hodnoteniu stupnice)

Terapeutický efekt	Vedľajší účinok			
	Žiadny	Stredný	Zreteľný	Ovplyvňujúci terapeutický efekt
Zreteľný- Kompletné zlepšenie alebo takmer kompletná remisia všetkých symptómov	1	2	3	4
Stredný- Jednoznačné zlepšenie. Čiastočná remisia všetkých symptómov	5	6	7	8
Minimálny- Lahké zlepšenie, ktoré neovplyvňuje starostlivosť o pacienta	9	10	11	12
Bez zmien/bez zhoršenia	13	14	15	16

Graf 1. Hodnoty škály Clinical Global Impression (CGI) 3 mesiace od aplikácie botulotoxínu A



Cieľ práce

Cieľom našej retrospektívnej štúdie u pacientov s Parkinsonovou chorobou so sialorrhoeou bolo objektivizovať efekt aplikácie botulotoxínu A (preparátu Dysport) do slinných žliaz.

Pacienti a metodika

Do sledovania bolo zaradených 12 pacientov (11 mužov, 1 žena) s Parkinsonovou chorobou (trvanie Parkinsonovej choroby $7,69 \pm 1,38$ rokov), priemerný vek pri zahájení terapie botulotoxínom A bol 70,3 rokov ($SD \pm 9,57$). Priemerný stupeň ochorenia podľa Hoehn-Yahra pred zahájením liečby botulotoxínom bol 2,6 ($SD \pm 0,51$). Všetci pacienti zahrnutí do štúdie užívali preparáty L-DOPA (celková denná dávka L-DOPA pri zahájení terapie bola 1375 mg, $SD \pm 456,5$). Časť pacientov užívala aj inú antiparkinsonskú medicínu – amantadin – 1 pacient, entakapon-5 pacientov, ropinirol – 2 pacienti. Nepozorovali sme rozdiel v intenzite hypersalivácie alebo v stupni efektu medzi jednotlivými pacienta-

mi v závislosti od užívanej medicíny. U všetkých pacientov v štúdiu bola sialorrhoea významným subjektívnym príznakom, zhoršujúcim kvalitu života (podľa UPDRS II, položka 2, hodnotená u pacientov v on-stave). Všetkým sledovaným pacientom bol botulotoxin za aseptických opatrení aplikovaný do oboch parotických žliaz a 5 pacientom aj do oboch submandibulárnych žliaz. Do parotickej a zároveň submandibulárnej žľazy bol botulotoxin aplikovaný v prípadoch zvýšeného skóre UPDRS II položka 2 (3 alebo 4 body). Do sublingválnej žľazy BTX nebol aplikovaný pretože má najmenší podiel na produkcii slín. Aplikácie boli realizované bez kontroly ultrazvuku, na základe anatomických znalostí uloženia slinných žliaz.

Efekt aplikácie botulotoxínu na hypersaliváciu bol hodnotený škálou využívanou k posúdeniu závažnosti Parkinsonovej choroby – Unified Parkinson's Disease Rating Scale – (UPDRS, časť II, položka 2). Využili sme aj škálu Clinical Global Impression (CGI), ktorá zohľadňuje efekt liečby a neži-

adúce účinky (tabuľka 1). Škály boli hodnotené pred aplikáciou a vždy 3 mesiace po aplikácii botulotoxínu.

Čísla v tabuľke uvádzajú stupeň terapeutického efektu a vedľajších účinkov použitý k celkovému štatistickému hodnoteniu stupnice.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS II, položka 2, salivácia.

0 Normálna.

1 Lahké zvýšenie slinenia, sliny môžu v noci vytekať z úst.

2 Mierne zvýšená salivácia, sliny môžu vytekať z úst.

3 Značne zvýšená salivácia s občasným vytekaním slín z úst.

4 Značné vytekanie slín z úst vyžadujúce neustále vreckovku.

Výsledky

Celkovo bolo realizovaných 28 aplikácií botulotoxínu A, priemerný počet aplikácií na pacienta bol 2,34.

Celková priemerná dávka botulotoxínu A (Dysport) na jednu aplikáciu bola $82 \text{ MU} \pm 33,9$. Priemerná dávka do glanduly parotis predstavovala $37 \text{ MU} \pm 17,3$; do glanduly submandibularis bolo vo všetkých piatich prípadoch podaných 25 MU Dysportu.

Pacienti udávali nástup účinku v priebehu prvého týždňa. Priemerná dĺžka trvania terapeutického efektu dosiahla 10 týždňov (rozpätie trvania účinku 4–14 týždňov). Hodnota UPDRS (časť II, položka 2 – salivácia) pred aplikáciou dosahovala priemerne 3 body, po aplikácii klesla na 2 body. CGI škála (tabuľka 1) po 3 mesiacoch od aplikácie dosiahla nasledujúce hodnoty: skóre 1 – (u 21,7% pacientov), skóre 5 – (u 56,6% pacientov), 9b. – (21,7% pacientov).

Najväčšie percento pacientov dosiahlo skóre 5 s jednoznačným zlepšením a čiastočnou remisiou všetkých symptómov. 21,7% pacientov dosiahlo skóre 1 s kompletnou remisiou všetkých symptómov a ďalších 21,7% pacientov skóre 9 s ľahkým zlepšením. Neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky.

Diskusia

Výsledky našej štúdie potvrdili efektivitu a bezpečnosť podania botulotoxínu do slinných žliaz. Nebol pozorovaný rozdiel v efekte aplikácie medzi pacientmi, u ktorých bol podaný botulotoxin do glanduly parotis v porovnaní so skupinou piatich pacientov, ktorým bol botulotoxin aplikovaný do dvoch slinných žliaz. V priebehu 7 dní od aplikácie bol efekt pozorovaný u všetkých pacientov, čo zodpovedá údajom zo zahraničných prác (3). Trvanie účinku botulotoxínu (10 týždňov) zlepšilo kvalitu života pacientov, ktoré sa prejavilo v subjektívnom skóre hodnotenia

UPDRS. Naver a spolupracovníci predpokladali na základe výsledkov u pacientov s hyperhidrózou trvanie účinku botulotoxínu v autonómnych žľazách až po dobu 8 mesiacov (9). Podobne dlhé trvanie účinku v oblasti slinných žľaz nebolo zatiaľ popísané (3, 5, 7, 8).

Dávku botulotoxínu, ktorú sme použili nie je možné priamo porovnať s výsledkami iných prác, vzhľadom k odlišnostiam v metodike a v použitom preparáte botulotoxínu A.

Dávky botulotoxínu použité pri liečbe sialorhey sú v porovnaní s dávkami, ktoré sa používajú v terapii dystónie alebo spasticity malé, a preto aj finančná náročnosť takejto terapie inak neovplyvniteľnej sialorhey je nízka.

U žiadneho z pacientov sa nevyskytli nežiadúce účinky spojené so samotnou aplikáciou alebo s mechanizmom účinku botulotoxínu. Toto pozorovanie je v zhode s výsledkami iných štúdií (3, 7, 8, 9).

Vzájomné porovnanie štúdií a využitie ich výsledkov u pacientov v bežnej praxi zaoberajúcich sa problematikou sialorhey u Parkinsonovej choroby je

komplikované viacerými problémami. Do štúdií bol zahrnutý pomerne malý počet pacientov, čo obmedzilo možnosti štatistického hodnotenia, jednotlivé skupiny pacientov mali rozdielne trvanie a závažnosť sialorhey. Dávkovanie botulotoxínu sa v jednotlivých prácach odlišovalo, podobne ako spôsob aplikácie. Nebol zatiaľ objasnený rozdiel v efekte a možných nežiadúcich účinkov medzi podaním do jednej (glandula parotis) alebo do dvoch slinných žľaz (glandula parotis a glandula submandibularis). Metodika využitá na hodnotenie efektu aplikácie, samotné hodnotenie kvality a kvantity zvýšeného slinenia sa pomerne výrazne odlišujú, čo takisto komplikuje hodnotenie ich výsledkov. Chýba dostatočný počet pacientov v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

Záver

Sialorrhea je subjektívne nepríjemným a sociálne limitujúcim príznakom Parkinsonovej choroby. Napriek existencii mnohých terapeutických možností ovplyvnenia sialorhey, stručný prehľad empirických štúdií, vrátane výsledkov našej práce, poukazuje

na efektívnosť a bezpečnosť aplikácie botulotoxínu do slinných žľaz pri sialorrhei u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Ostáva viacero otvorených otázok týkajúcich sa optimálnej frekvencie aplikácií a dávkovania botulotoxínu, výhod využitia ultrazvuku k spresneniu lokalizácie slinných žľaz, atď. Na zodpovedanie týchto otázok treba doplniť dlhodobé štúdie s väčším počtom pacientov a jednotné podmienky hodnotenia výsledkov pomocou škál, kvantitatívnej metódy váženía slín, či scintigrafie.

Vzhľadom na finálnu náročnosť terapie (i keď menšiu v porovnaní s dávkami využívanými v terapii dytonie, ev. spasticity) je aplikácia botulotoxínu možná až po schválení revíznym lekárom poisťovne.

Podporené Výskumným zámerom Ministerstva školstva ČR – MSM0021622404.

MUDr. Ivica Husárová

Centrum pro abnormní pokyny a parkinsonismus
I. neurologická klinika LF MU FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: ivica.husarova@fnusa.cz

Literatúra

1. Bareš M. Parkinsonova nemoc – diagnostika, klinické příznaky. *Neurologie pro praxi* 2001; 2, 1: 22–25.
2. Bareš M. Pozdní komplikace Parkinsonovy nemoci – klinické projevy, léčba. *Praktický lékař* 2002; 82 (5): 280–283.
3. Dogu O et al. Ultrasound – guided versus blind intraparotid injections of botulinum toxin-A for treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2004, 106: 93–96.
4. Glickman S and Deane CN. Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report. *European Journal of Neurology* 2001, 8: 567–571.
5. Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J. et al. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2004; 114: 620–627.
6. Kaňovský P. Botulotoxin a jeho role v léčbě neurologických onemocnění. *Neurologie pro praxi* 2001, 1: 43–46.
7. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M. et al. Botulinum Toxin Type A for Drooling in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Mov Disord* 2006, 5: 704–706.
8. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S et al. Double blind placebo – controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003, 18: 685–688.
9. Naver H, Aquilonius SM. The treatment of focal hyperhidrosis with botulotoxinum. *Eur J Neurol* 1997; 4 (suppl 2): 75–79.
10. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 37–40.
11. Růžicka E, Roth J, Kaňovský P. et al. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy, Galén, Praha 2000: 71.
12. Tan EK. Botulinum toxin treatment of sialorrhea: comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neurol* 2006, 13: 60–64.