

Nové perspektivy botulotoxinu

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s., Pardubice

Botulotoxin je v současné době významným přínosem v léčbě celé řady poruch motoriky – spasticity, dystonie, hyperkinéz, tremoru. V menším rozsahu se využívá botulotoxinu při poruchách hladkého svalstva (hyperfunkční syndromy močového měchýře, achalazie jícnu) a při hyperfunkčních autonomních syndromech (hyperhidróza, hypersalivace). Rozvoj terapeutického využití botulotoxinu povede k ovlivnění dalších motorických hyperfunkčních projevů, k indikaci u viscerálních poruch, dysfunkcí autonomního nervového systému a v indikaci bolestivých stavů. V práci jsou shrnuty dosavadní indikace, mechanismy působení i předpokládaný další rozvoj klinického využití botulotoxinu.

Klíčová slova: botulotoxin, spasticita, dystonie, autonomní vlákna, bolestivé stavy.

New perspectives for botulinum toxin

Botulinum toxin nowadays represents an important contribution to the treatment of several motor disorders – spasticity, dystonia, hyperkinetic syndromes, tremor. In a lesser extent botulinum toxin is used in smooth muscle dysfunction (e. g. urine bladder hyperfunctional syndromes, oesophagus achalasia) and in hyperfunctional autonomic syndromes (e.g. hyperhidrosis, hypersalivation). We suppose that the therapeutical use of botulinum toxin will include new indications of motor system hyperfunctional syndromes, in visceral disorders, dysfunctions of autonomic nervous system and new indications in various pain syndromes. In this review article we summarize the most up-to date indications, mechanisms of action and presumed future development of clinical use of botulinum toxin.

Key words: botulinum toxin, spasticity, dystonia, autonomic fibers, pain syndromes.

Neurol. pro praxi 2009; 10(2): 91–93

Seznam zkratk

EMG – elektromyografie
NGF – nervový růstový faktor
CGRP – calcitonine gene-related peptid
TRPV1 – vaniloidní receptor
P2X3 – purinergní receptor

Úvod

Botulotoxin typu A je neurotoxin produko-
vaný anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*.
Po intramuskulárním podání zabraňuje uvolnění
acetylcholinu z presynaptické části neuromus-
kulární ploténky. Tímto mechanismem vzniká
reverzibilní blokáda nervosvalového převodu
s oslabením kontrakce svalu. Účinek botuloto-
xinu na nervosvalový převod trvá 3–4 měsíce
a je základem pro klinické zlepšení s trváním až
6 měsíců (Ward et al., 2006).

V průběhu posledních 15 let se botulotoxin
široce využívá v léčbě mnoha neurologických
poruch (spasticita, dystonie, hyperkinetické syn-
dromy) (Jost, 2003; Kaňovský et al., 2004).

Rozšiřují se dosavadní indikace zaměřené na
neuromuskulární převod příčně pruhovaných
svalů (u poruch polykání, bolestivé hypertonické
svaly např. u fibromyalgie). Další využití botu-
lotoxinu je u poruch vegetativního systému,
dysfunkcí hladkého svalstva, bolestivých stavů
(Husárová et al., 2007). Zcela novou perspek-
tivou botulotoxinu je použití pouze části jeho
molekuly k transportu jiných látek k nervovým
buňkám (Aoki, 2008). Cílem tohoto sdělení je

podat informaci o nových možnostech použití
botulotoxinu v léčbě.

Stavy spojené s hyperfunkcí kosterních svalů

Spasticita

Výrazný efekt botulotoxinu v léčbě spasticity
je klinicky široce využíván (Kaňovský et al., 2004;
Moore et al., 2008). Obvyklé dělení na spasticitu
spinální a cerebrální (event. kmenovou) je potřeba
diferencovat z léčebného pohledu na spasticitu
generalizovanou, fokální a multifokální. Jako fokální
se označuje ta spasticita, která způsobuje výrazné
klinické příznaky v oblasti jednoho či dvou sousedí-
cích kloubů (např. prstů a ruky) (Ward, 2008). Použití
botulotoxinu je u fokální spasticity velmi efektivní,
protože se jedná o přesně definované a relativně
malé svaly (např. flexory ruky, prstů). Při aplikaci je
velmi vhodné použít dutou EMG jehlu s registrací
jak EMG aktivity svalu (identifikace největší aktivity
a aplikace léku do této části svalu), tak možnost
stimulace svalu jehlou (určení svalu či jeho části –
např. hluboký flexor prstů s diferenciací pro jednot-
livé prsty či hluboký flexor palce). Při použití EMG
se zpřesní aplikace botulotoxinu, což může vést
ke snížení aplikované dávky (Brashear et al., 2002).
Fokální a multifokální spasticita se nejčastěji vysky-
tuje u stavů po cévních mozkových příhodách, ale
také po kraniocerebrálním poranění či encefalitidě.
U těchto nemocných je použití botulotoxinu indiko-
váno velmi brzy a jako první z medikamentózní léč-

by spasticity. Aplikace botulotoxinu je vhodná po
vyčerpání možností komplexní rehabilitační léčby,
která již – samostatně aplikována – dosáhla svého
limitu v ovlivnění fokální spasticity (Umpiérez et al.,
2007). U generalizované spasticity (např. v rámci
roztoušené sklerózy, po míšním traumatu, dětské
mozkové obrny) jsou postiženy axiální a pletenco-
vé svaly i další skupiny svalů, většinou oboustranně.
U těchto forem spasticity je použití botulotoxinu
jen omezené (vzhledem k distribuci, hmotnosti
svalů a limitu celkově podané dávky botulotoxi-
nu), i když může vyřešit některé problémy (např.
jednostranné bolestivé addukční a flekční spazmy
stehna) (Minks et al., 2008; Reichel, 2005).

Dystonie

Kromě již zavedené a propracované strategie
aplikace botulotoxinu u fokálních i segmentál-
ních dystonií (např. cervikální dystonie, dystonie
ruky, nohy) směřuje další vývoj jak k přesnější
identifikaci dystonických svalů (EMG), rozbořem
motorických vzorců a jejich změnou po aplikaci
botulotoxinu, tak identifikací nových indikací
(dystonie hudebníků, profesionální, faryngu,
laryngu) (Kaňovský, 2007; Reichel, 2005).

Hyperkinetické syndromy

U hemifaciálního spazmu má léčba botulo-
toxinem výrazný a dlouhodobě stabilní efekt. Přes
prokázaný neurovaskulární kontakt se nemocný
pro chirurgické řešení rozhoduje jen vzácně.
Pokroky jsou v přístupu k různým formám třesu

(písařský, profesionální) i v dávkách a způsobu aplikace (za pomoci EMG). Botulotoxin se užívá také při léčbě tiků i myoklonu měkkého patra, u kterého je slyšitelné tikání velmi nepříjemným fenoménem (Ward et al., 2006).

Poruchy hladkých svalů

Spazmy – hypertonie

Jedná se o gastrointestinální a urogenitální trakt. Botulotoxin působí v několika úrovních a jeho efekt je velmi přesně popisován u hyperaktivního močového měchýře či dyssynergie sfinkteru a detruzoru (Krhut, et al., 2008). Efekt botulotoxinu na tyto urologické syndromy spojené s hyperaktivitou svalstva močového měchýře je velmi výrazný a dlouhodobý (až 1 rok). A v mnohém se liší od účinku na nervosvalový přenos kosterního svalu. Botulotoxin působí jednak blokádu uvolnění acetylcholinu z presynaptického zakončení neuromuskulární ploténky. Při infiltraci detruzoru jsou blokovány rovněž muskarinové receptory, a na tomto podkladě není spouštěna volní aktivita detruzoru. Botulotoxin však působí také na aferentní vlákna, a to ovlivněním jiných mediátorů než acetylcholin (nervový růstový faktor – NGF, calcitonine gene-related peptid – CGRP) (Aoki, 2008).

Indikační spektrum poruch hladkého svalstva již zahrnuje různé poruchy kontrakce močového měchýře, vaginismus, achalazii (poruchu relaxace dolního jícnového svěrače), spazmy jícnu, spazmy Oddiho svěrače, proktologické indikace, anální trhlina, anizmus, Hirschprungovu chorobu (porucha peristaltiky rektosigmoidu) (Jost, 2003).

Poruchy autonomního nervového systému

Efekt blokády uvolňování acetylcholinu v terminálních zakončeních parasympatiky se používá ke snížení funkce patologicky hyperfunkčních žláz (hyperhidrózy, gustatory sweating – přílišné pocení v obličeji při jídle, Freyův syndrom – jednostranné slzení při jídle – chybná reinervace po lézi n. VII.).

Bolestivé stavy

U mnoha bolestivých syndromů spojených s hypertonií svalů dojde po aplikaci botulotoxinu do těchto svalů ke snížení či vymizení bolesti. Ke zmírnění bolesti však vedou již dávky botulotoxinu podstatně menší než ty, které vedou ke snížení zvýšené svalové aktivity. Takovou redukcí bolesti je možno registrovat u nemocných s cervikální dystonií (dojde k většímu snížení bolesti než je zmírnění deviace hlavy) či u nemocných se spasticitou (např. u spastických prstů nohy provázených bolestí do-

jde k výraznému snížení bolestivého došlápnutí po infiltraci dlouhého flexoru prstů, i když klinicky ještě značná spasticita prstů přetrvává).

Vlastní účinek botulotoxinu na bolestivou aferenci však není zprostředkován snížením patofyziologicky zvýšené aktivity svalů, ale děje se jinými mechanismy a na několika úrovních. Jedním z hlavních mechanismů je inhibice některých non-cholinergních nervových mediátorů (Jost, 2003). Jedná se o substanci P či CGRP. Další úrovní je působení na receptory (např. vaniloidní TRPV1), u nichž byla prokázána účast na zprostředkování zánětlivé hyperalgie. Po aplikaci botulotoxinu dojde k redukcí zmnožených TRPV1 a současně k redukcí hyperalgie. V typickém experimentálním „formalinovém modelu“ (aplikace formalínu do tlapky pokusné myši) má botulotoxin efekt na snížení bolesti až v druhé fázi (fáze centrální senzitzace). Tento analgetický efekt je výsledkem inhibice uvolnění některých neuropeptidů a glutamátu (Aoki, 2008).

Z celé škály klinických studií zaměřených na použití botulotoxinu v léčbě bolestivých stavů je nutno zmínit dvě indikace. V profylaxi migrény pomocí lokálně aplikovaného botulotoxinu (Jakubowski et al., 2006) byly vydifereciovány dvě skupiny nemocných. Z nich u nemocných s drtivou částí svíravou bolestí (bolest směřující z povrchu hlavy dovnitř) měl botulotoxin aplikován do svalů upínajících se na galea aponeurotica (m. temporalis a další) velmi příznivý efekt. Naopak u nemocných s cefaleou směřující zevně botulotoxin nezabral. V interpretaci analgetického efektu se zdůrazňuje přítomnost intrakraniálních bolestivých receptorů v meningách a durálních splavech a nejenom zdroj bolestivé aference z extrakraniálních struktur (Millán-Guerrero et al., 2009). Autoři předpokládají, že botulotoxin ovlivní bolestivou aferenci z extrakraniálních struktur (s bolestí hlavy směřující z povrchu dovnitř).

Další studie se zabývaly efektem intradermální aplikace botulotoxinu do bolestivých a spouštěcích zón neuralgie trigeminu (Anand et al., 2008). Botulotoxin aplikovaný do celé kožní bolestivé oblasti s odstupem 1 cm mezi jednotlivými vpichy má mohutný analgetický efekt blokádu uvolnění glutamátu a další mediátorů. Antinociceptivní efekt botulotoxinu se objevuje v průměru do 5 dnů od aplikace.

V současné době nejsou bolestivé stavy uvedeny v seznamu indikací léčebného použití botulotoxinu.

Kosmetické indikace

Ke klasickým indikacím patří vrásky kolem očí, na čele, na kořeni nosu, rýsující se pruhy hypertonického platysmatu s následnými vráskami na kr-

ku i pod jugulem. Pomocí botulotoxinu je možno modelovat obličej – zvětšit oční štěrby, upravit víčka (u žen asijského původu), tvar rtů, nosních křídel, ale také přilížit rýsujících žvýkačů. Aplikace botulotoxinu se kombinuje i s jinými kosmetickými zákroky (Triggs a Harrington, 2008).

Další vývoj botulotoxinu

Nyní existují 3 preparáty botulotoxinu A (Botox® firmy Allergan, Dysport® firmy Ipsen, Xeomin® firmy Merz Pharmaceuticals) a jeden botulotoxin B (Myobloc® firmy Solstice Neuroscience). Zatímco s preparáty Botox® a Dysport® jsou u nás mnohaleté zkušenosti, oba další léky – Xeomin® a Myobloc® by měly být dostupné i u nás v blízké budoucnosti. Rozdíly mezi jednotlivými komerčními preparáty botulotoxinu A jsou v koncentraci toxinu, přepočtu jednotek, obsahu proteinů, v tvorbě různých stabilních komplexů. Liší se navzájem jak nástupem účinku, difúzí preparátu do okolí s ovlivněním další svalů i délkou působení. Názory na difúzi botulotoxinu u různých preparátů se výrazně liší. Jsou autoři, kteří zdůrazňují stejnou difúzi botulotoxinu A, a tedy stejný terapeutický efekt, ať již se podal kterýkoliv z komerčně dostupných preparátů (Picket, 2009). Jsou však četné další a soudobé práce publikované v impaktovaných časopisech, které zdůrazňují a dokazují výrazně se lišící nástup účinku, jeho trvání i ovlivnění svalů v okolí, a to na podkladě různých vlastností molekul botulotoxinu A, včetně různých difúze (Aoki, 2009; Pérez-Saldaña et al., 2009). Botulotoxin B se vyznačuje kratší dobou působení a výraznějším efektem na vegetativní systém (výhoda při léčbě hypersalivace) i větším výskytem nežádoucích účinků (např. dysfágie) a kontraindikacemi u nemocných s projevy autonomní dysfunkce. Vývoj těchto léků směřuje ke zvýšení jejich účinnosti (včetně specifity), bezpečnosti, nízké antigenicity a dlouhého trvání účinku.

Botulotoxin lze však využít také jako nosič jiného proteinu. Na těžký řetězec botulotoxinu, který se specificky váže na určitá místa membrány axonu, lze místo lehkého řetězce (je odpovědný za toxickou reakci v axoplasmě se zablokováním uvolnění měchýřků s acetylcholinem) navázat jiný protein. Stejně tak je možno změnit strukturu těžkého řetězce, a ten se pak naváže na jiné místo axonální membrány či na jinou buňku. Tímto způsobem by se pak mohla ovlivnit selektivně bolest (antinociceptivní působení) bez současného oslabení okolních svalů. V experimentu již byl na lehký řetězec navázán jiný nosič – epidermální růstový faktor – vedlo ke snížení hypersekrečních stavů na sliznicích – např. u astmatu (Aoki, 2008).

V současné době dochází k rozšíření indikací léčebného použití botulotoxinu. Rozšiřují se indi-

kace v oblasti poruch s hyperfunkčními svalovými projevy, použití v dalších zatím neindikovaných svalových skupinách, v oblasti hladkého svalstva, při hyperfunkci cholinergního autonomního systému, u různých bolestivých stavů a v kosmetické indikaci. V budoucnu se k tomuto trendu ještě zapojí i modifikace molekuly botulotoxinu s jeho využitím jako nosiče pro ovlivnění a terapii další skupiny chorob.

Literatura

1. Anand KS, Vatss S, Garg J, Sharma S. An open-label trial of botulinum toxin A in treatment of intractable trigeminal neuralgia. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2008; 11 (Suppl): S158–162.
2. Aoki KR. Future aspects of botulinum neurotoxins. *J Neural Transm* 2008; 115: 567–573.
3. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicheh VD, Marciniak C, Do M, Chia-Ho L, Jenks S, Turkel C. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395–399.
4. Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* 2004; 29: 628–644.
5. Husárová I, Baláž M, Bareš M. Využití botulotoxinu v terapii sialorrhie u parkinsonové choroby. *Neurol pro praxi* 2007; 3: 168–170.
6. Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa CH, Ward TN, Smith P, Burstein R. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with botulinum toxin A. *Pain* 2006; 125: 286–295.
7. Jost WH. Botulinum toxin in painful diseases. Basel: Karger 2003. 173 s.
8. Kaňovský P. Cervikální dystonie. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(4): 358–370.
9. Kaňovský P, Bareš M, Dufek J. Spasticita. Mechanismy, diagnostika a léčba. Praha: Maxdorf 2004. 423 s.
10. Krhut J, Zachoval R, Hradílek P, Havránek O, Zapletalová O. Botulotoxin v léčbě detruzorové hyperaktivity u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 429–434.
11. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S, Bareto-Vizcaino S, Rivera-Castaño L, Rios-Madariaga C. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 88–94.
12. Minks E, Bareš M, Husárová I, Ferencová K. Dlouhodobá léčba spasticity dolních a horních končetin botulotoxinem A u dětí s dětskou mozkovou obrnou: retrospektivní studie. *Neurol pro praxi* 2008; 9(Suppl. C): 3–22.
13. Moore AP, Ade-Hall RA, Tudur Smith C, Rosenbloom L, Walsh HPJ, Mohamed K, Williamson PR. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* 2008; 71: 122–128.
14. Pérez-Saldaña MT, Tan EK, Burguera JA. Long-term treatment outcome with different formulations of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 2009; 16: 285–286.
15. Pickett A. Diffusion of botulinum toxins: Separating facts from fiction. *Botulinum toxin news* 2009; 1: 1–2.
16. Reichel G. Therapy guide spasticity-dystonia. Bremen: Uni-Med Science 2005: 144 s.
17. Triggs C, Harrington M. Botox confessions. *People* 2008; 70: 64–68.
18. Umpiérrez ER, Corduente JL. Stroke. Clinical practise guideline. Catalan agency for health technology, assessment and research. Barcelona 2007. B-46. 917–2005.
19. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm* 2008; 115: 607–616.
20. Ward AB, Molenaers G, Colosimo C, Berardelli A. Clinical value of botulinum toxin in neurological indications. *Eur J Neurol* 2006; 13 (Suppl. 4): 20–26.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a.s.
Kýjevská 44, 532 03 Pardubice
eda.ehler@tiscali.cz
