

# 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. prax 2009; 10 (2): 84–87

## 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 produkováný anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Po intramuskulárním podání zabraňuje uvolnění acetylcholinu z presynaptické části neuromuskulární ploténky. Tímto mechanismem vzniká reverzibilní blokáda nervosvalového převodu s oslabením kontrakce svalu. Účinek botulotoxinu 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 syndromy) (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 botulotoxinu je u poruch vegetativního systému, dysfunkcí hladkého svalstva, bolestivých stavů (Husárová et al., 2007). Zcela novou perspektivou 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 sousedících 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 jednotlivé 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 vyskytuje u stavů po cévních mozkových příhodách, ale také po kraniocerebrálním poranění či encefalitidě. U těchto nemocných je použití botulotoxinu indikováno 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 roztroušené sklerózy, po míšním traumatu, dětské mozkové obrny) jsou postiženy axiální a pletencevé svaly i další skupiny svalů, většinou oboustranně. U těchto forem spasticity je použití botulotoxinu jen omezené (vzhledem k distribuci, hmotnosti svalů a limitu celkové podané dávky botulotoxinu), 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 segmentálních dystonií (např. cervikální dystonie, dystonie ruky, nohy) směřuje další vývoj jak k přesnější identifikaci dystonických svalů (EMG), rozbořením 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 botulotoxinem 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 acetylcholinu (nervový růstový faktor – NGF, calcitonine gene-related peptid – CGRP) (Aoki, 2008).

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

### Poruchy autonomního nervového systému

Efekt blokády uvolňování acetylcholinu v terminálních zakončeních parasymptiku 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 redukci 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 zprostředkovan snížením patologicky 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 redukcii zmnožených TRPV1 a současně k redukcii hyperalgie. V typickém experimentálním „formalinovém modelu“ (aplikace formalínu do tlapky pokusné myši) má botulotoxin efekt na snížení bolesti až v druhé fázi (fáze centrální senzitivace). 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 vydiiferencovány dvě skupiny nemocných. Z nich u nemocných s drtivou či 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 zdůraňuje 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, rýsujiící 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 příliš se rýsujiící žvýkačky. 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, difuzí preparátu do okolí s ovlivněním další svalů i délkou působení. Názory na difuzi botulotoxinu u různých preparátů se výrazně liší. Jsou autoři, kteří zdůrazňují stejnou difuzi 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 různé difuze (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 indikace

v oblasti poruch s hyperfunkčnými svalovými prejavmi, použitie v ďalších zatiaľ neindikovaných svalových skupinách, v oblasti hladkého svalstva, pri hyperfunkcii cholinergného autonómneho systému, u rôznych bolestivých stavů a v kozmetické indikácii. V budúcnosti sa k tomuto trendu ešte zapoja i modifikácie molekuly botulotoxínu s jeho využitím ako nosiče pro ovlivnenie a terapii ďalších skupín chorôb.

## Literatura

1. Anand KS, Vats 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, Kassicieh 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. Využitie botulotoxínu v terapii sialorrhie u parkinsonovej 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. Cervikálna dystonia. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(4): 358–370.
9. Kaňovský P, Bareš M, Dufek J. Spasticita. Mechanizmy, diagnostika a liečba. Praha: Maxdorf 2004. 423 s.
10. Krhut J, Zachoval R, Hradílek P, Havránek O, Zapletalová O. Botulotoxin v liečbe detruzorovej hyperaktivity u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 429–434.
11. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S, Bareto-Vizcaíno 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. Dlhodobá liečba spasticity dolných a horných končetín botulotoxínom A u detí s detskou mozgovou obrnou: retrospektívna štúdia. *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 practice 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 nemocnica, a. s.  
Kýjevská 44, 532 03 Pardubice  
eda.ehler@tiscali.cz

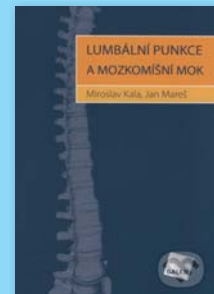
## Miroslav Kala, Jan Mareš: LUMBÁLNI PUNKCE A MOZKOMÍŠŇI MOK

Lumbálna punkcia patrí medzi štandardné medicínske metódy již více než sto let. Metodika jejího provádění se příliš nezměnila, ale zcela se proměnily podmínky a okolnosti tohoto lékařského výkonu. Indikace nebo kontraindikace lumbálna punkcie už nebývajú posudzované len podľa klinického neurologického obrazu a nálezu na očním pozadí, ale také podľa nálezu zjištěných zobrazením magnetickou rezonancí. Lumbálna punkcia je základem při provádění některých zobrazovacích metod. O své místo ve škále diagnostických postupů se ucházejí různé modifikace likvorodynamických vyšetření. Zásadou nových biochemických a imunologických metod získává stále větší diagnostickou hodnotu analýza mozkomíšňního moku.

Autoři podávají ucelený a přehledný text zachycující aktuální pohled na diagnostické a léčebné možnosti lumbálna punkcie a na limity a perspektivy současné likvorologie. Knihu lze doporučit nejen všem neurologům, neurochirurgům, neuroradiologům a pediatrům, ale i lékařům jiných odborností.

Praha: Galén 2008, 1. vydání, ISBN 978-80-7262-568-0, 137 s.

**Distribúcia v SR:** KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk; Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, www.littera.sk



[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

## Informácia

### Zmeny v predstavenstve SAFS

Slovenská asociácia farmaceutických spoločností orientovaných na výskum a vývoj (SAFS) si ustanovila nedávno svoje nové predstavenstvo. **MUDr. Miroslav Lednár** (sanofi-aventis) zostáva na pozícii predsedu. **Ing. Štefan Mesároš** (Pfizer) bude aj tento rok podpredsedom a zároveň bude zodpovedný za oblasť tvorby cien a kategorizácie liekov. Opätovne zvolený **MUDr. Pavol Trnovec** (GlaxoSmithKline) je druhým podpredsedom a počas roka 2009 bude mať na starosti oblasť financovania zdravotníctva. **MUDr. Vladimír Pacholík** (Lilly) bude naďalej

zodpovedný za oblasť etiky v marketingu farmaceutických spoločností. Dohľad nad aktivitami Public Relations bude mať **Klaus Mittmann** (Bayer Schering Pharma). Výkonnou riaditeľkou SAFS je naďalej, už od roku 1999, MUDr. Soňa Strachotová. SAFS sa v roku 2009 bude snažiť okrem iného o posilňovanie úrovne etiky v oblasti marketingu farmaceutických spoločností, o dostupnosť najnovších liekov pre pacientov na Slovensku, ako aj o vzdelávanie a šírenie informácií o význame inovácií vo farmaceutickom priemysle.