

С.А. Лихачев, Ю.Н. Рушкевич

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ БОТУЛОТОКСИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ РБ

Ботулизм, тяжелейшее токсическое поражение человека, обусловлено выработкой грамположительной анаэробной бактерией *Clostridium botulinum* нейротоксинов.

**Структура ботулотоксина.** Последние 20 лет ослабленный токсин используется для лечения патологической мышечной активности. Известно 7 типов токсина - А, В, С, Д, Е, F, G, из которых 3 - А, В и Е и вызывают ботулизм. Каждый серотип имеет различную структуру белкового комплекса. Ботулиновый токсин (БТ) синтезируется как макромолекулярный комплекс с массой от 700 до 900 кДальтон (кД). Предшественник токсина состоит из молекулы нейротоксина массой в 150 кД и нетоксичного протеина, включающего в себя гемагглютинин. Каждый тип токсина имеет свой протеиновый комплекс с определенной массой. Нейротоксин имеет вид двух цепей или нитей: легкой, массой 50кД и тяжелой - массой 100 кД, соединенных между собой дисульфидной группой и атомом цинка. Наиболее изучен серотип А, легкая цепь которого состоит из 448 аминокислот, тяжелая - из 848.

Нейротоксин активизируется при попадании в организм человека. Под действием трипсина происходит разрыв дисульфидной группы, в результате которого токсин расщепляется на свободные тяжелые и легкие цепи. Тяжелая цепь служит "стыковочным" устройством токсина с наружными акцепторами пресинаптического холинэргического нервного окончания. Легкая цепь приобретает биохимические свойства эндопептидазы — цинкзависимой протеазы. Она разлагает внутриклеточные белки, необходимые для экзоцитоза и взаимодействия пресинаптических везикул с пресинаптической мембраной [1-4].

## Препараты ботулотоксина.

В качестве медицинского препарата используются высокоочищенный и кристаллизованный ботулотоксин А (БТА) и ботулотоксин В (БТВ), нейротоксин которых окружен и стабилизирован крупными пептидными молекулами гемагглютининов и других нетоксичных протеинов. Большая молекулярная масса протеинов препятствует быстрой диффузии препарата в тканях, что обеспечивает местное его действие и отсутствие общей токсической реакции.

Выпускаются три препарата ботулотоксина:

1. Диспорт (фирма Бофур Ибсен) - БТА
2. Ботокс (фирма Аллерган) - БТА
3. МиоБлок / Нейро Блок (Элан) — БТВ

Последний препарат синтезирован в США в 2001 году и опыта его применения практически нет.

Активность препарата измеряется в биологических единицах (ЕД). 1 ЕД БТА равна ЛД<sub>50</sub> - количеству ботулотоксина, которые вызывает гибель 50% лабораторных мышей при интраперитонеальном введении. Летальная доза препаратов БТА для человека неизвестна.

В Республике Беларусь зарегистрирован препарат "Диспорт". При схожем клиническом действии Диспорта и Ботокса, они имеют некоторые отличия

	Диспорт	Ботокс
Хранение	От +2 до +8°C	- 5°C
Единиц во фл.	500 ЕД	100 ЕД
Эквивалентность действия	3-4 ЕД	равна 1 ЕД

Приведенные данные объясняют преимущества Диспорта при транспортировке и хранении. Он не требует замораживания и может перевозиться малыми партиями в сумках-холодильниках.

1 флакон Диспорта содержит токсина на 20-30% больше, чем 1 флакон Ботокса.

Диспорт действует как блокатор высвобождения медиатора ацетилхолина в нервно-мишенных соединений.

**Физиология синапса.** Известно, что ацетилхолин является основным нейротрансмиттером в синапсах соматических двигательных и преганглионарных симпа-

тических нервных окончаний, а так же парасимпатической системы. В норме мышечное сокращение реализуется следующим образом: потенциал действия, возникающий в нервном окончании, создает условия для раскрытия кальциевых каналов, в результате чего увеличивается концентрация ионов кальция. Это приводит к ускоренному связыванию пузырьков с ацетилхолином и мембраной нервной терминали, высвобождению ацетилхолина в синапсе. Свободный ацетилхолин изменяет активность мембраны мышечного волокна, что приводит к сокращению мышечного волокна. Далее ацетилхолин разлагается с помощью ацетилхолинэстеразы на холин и ацетат.

**Механизм действия препаратов ботулотоксина.**

#### *Периферическое действие.*

БТА является пресинаптическим блокатором (ингибитором) холинэргических нервных окончаний.

Действие БТА можно разделить на 4 стадии.

1. Первая — стадия связывания. БТ прикрепляется к наружным высокоспецифическим акцепторам на пресинаптической мембране холинэргических нервно-мышечных соединений. Хорошо изучены только БТ серотипов А и В. Выяснилось, что каждый из них имеет собственные наружные акцепторы. Эта особенность, очевидно, связана с различной протеиновой основой токсинов. За связывание ответственна тяжелая цепь нейротоксина массой 100 кД.

2. Вторая - стадия интернализации (внедрения). Как только завершается связывание с акцепторами, начинается проникновение БТ массой 150 кД через мембрану путем эндоцитоза внутрь пузырьков (везикул). Кислое содержимое пузырьков, а так же ферменты (трипсин) ведут к преобразованию структуры нейротоксина и высвобождению легких активных цепей.

3. Третья - стадия блокирование синапса. Различные серотипы БТА действуют на различные внутриклеточные транспортные белки. Легкая цепь токсина - цинкзависимая протеаза - разрушает их. Вы-

деляют следующие белки:

SNAP-25 - синаптосомный белок. Инактивируется серотипами ботулотоксина А, С и Е.

VAMP / синаптобrevин - белок, связанный с синаптическими пузырьками. Инактивируется серотипами В, Д, F, G.

Синтаксин - белок, связанный с синаптической мембраной. Инактивируется серотипом С.

SNAP -25, VAMP и синтаксин формируют протеиновый комплекс (т.н. SNARE), который вызывает движение пузырьков, содержащих нейромедиатор к синаптической мембране. БТ расщепляет белки, в результате чего ацетилхолин в синапсы не поступает, потенциала действия концевых пластинах не возникает. Мышца теряет способность к сокращению. Длительность стадии - 2-7 дней в зависимости от объема мышцы.

Диспорт, как препарат БТА, расщепляет SNAP -25.

4. Четвертая — стадия прорастания, или реиннервации мышцы. Через 4-6 месяцев с момента введения БТА наступает реиннервация мышцы. Установлено, что существует двухэтапное восстановление утраченной функции:

а) начальный этап. Образуется новая терминаль, в которой появляется целенаправленное движение пузырьков с ацетилхолином, процесс от которого зависит организация работы синапса. Появление экзоцитоза свидетельствуют о функциональном восстановлении нейронов.

б) поздний этап. Ток пузырьков вновь обращается в первоначальные терминали, что сочетается с рассасыванием вновь образованных на первом этапе окончаний.

Мышечное сокращение восстанавливается в полном объеме.

Таким образом, в результате действия препарата БТА "Диспорта" развивается частичная хемоденервация мышц, длящаяся 3-6 месяцев.

#### *Интрацеллюлярное действие*

Заключается в блокаде кальциевых канальцев, повреждении внутриклеточного метаболизма ионов кальция, блокаде участков прикрепления пузырьков к мембра-

нам и экзоцитоза ацетилхолина. Эти патофизиологические процессы так же ухудшают сократимость мышечного волокна.

### **Центральное действие**

Механизмы центрального действия препаратов БТА изучаются. Предполагается, что возможны следующие феномены:

- ретроградный аксональный транспорт препаратов БТА

- гематогенное распространение

В качестве доказательства существования этих явлений приводят следующие сведения. У больных, получивших препарат БТА наблюдается изменение реципрокной организации мышечного сокращения, параметров вызванных потенциалов, мозгового кровообращения. Однако, возможно, эти изменения связаны не с действием лекарств, а с патогенезом леченной болезни, например, мышечной дистонии [1 - 4].

### **Область действия препаратов БТА**

1. Поперечно-полосатая и гладкая мускулатура.

А. Происходит ингибирование альфамотонейронов на уровне и нервно-мышечного синапса, экстрафузальные мышечные волокна расслабляются, патологически напряженная мышца релаксируется.

Б. Действия препаратов БТА осуществляется на уровне гамма-мотонейронного холинэргического синапса на интрафузальном

волокне. Блок синапса ведет к снижению мышечного тонуса.

2. Сенсорные волокна нервных стволов.

Прямое действие на болевые афференты, в результате чего снижается выраженность болевого синдрома.

3. Экзокринные железы. Медиатором возбуждения в этих железах служат ацетилхолин, поэтому при локальном введении снижается функциональная активность слюнных и потовых желез.

### **Способ применения Диспорта**

Диспорт вводится внутримышечно, подкожно или внутривожно в зависимости от вида патологии. Доза Диспорта варьи-

рует от 100 до 1500 ЕД. Действие препарата наступает через 3-10 дней, длится от 3 до 8 месяцев. Повторное введение осуществляется через 6-8 месяцев.

### **Показания к применению Диспорта**

#### **Фокальная дистония**

Блефароспазм

Оромандибулярно-

фациальнолингвальная дистония

Цервикальная дистония

Ларингиальная дистония

Писчий спазм

#### **Другие непроизвольные движения**

Тремор голоса, головы и конечностей  
Palatal myoclonus (Миоклонус мягкого неба)

Гемифасциальный спазм

Тики

#### **Неадекватные сокращения**

Косоглазие

Миокимия

Бруксизм

Заикание (логоневроз)

Болезненная ригидность мышц

Головная боль напряжения

Спазм мышц спины

Радикулопатия со вторичным мышечным спазмом  
Спастичность (ДЦП, последствия инсульта)

Спастичный мочевого пузыря

Ахалазия (эзофагальные, пельвиректальные)

#### **Другие потенциальные показания**

Косметическая коррекция морщин

Локальный гипергидроз

миастения

гиперчувствительность к Диспорту

инфекция в месте введения

применение антибиотиков-аминогликозидов (амикацин, гентамицин, канамицин, стрептомицин и др.)

генерализованные двигательные расстройства (АБС)

Ламберта - Итона синдром

деструктивные заболевания легких

беременность лактация гемофилия

### **Побочное действие Диспорта**

Блефароспазм: Птоз

Диплопия

Сухость глаза  
Отек век  
Боль в месте укола  
Цервикальная дистония: Слабость  
мышц шеи

Дисфагия  
Локальная

боль

### **Хранение Диспорта**

1. Не распространяется через аптечную сеть

2. Не отпускается пациентам

3. Хранить при температуре от +2 до +8°C в специальных хранилищах Не замораживается

4. Инъекции проводятся только специалистами, имеющими сертификат.

**Взаимодействие Диспорта с другими препаратами** Диспорт не применяют одновременно с аминогликозидными антибиотиками, а так же препаратами, повышающими внутриклеточную концентрацию кальция (аминопиридин, тетраэтиламоний и т.д.).

С 2001 году на базе НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ РБ открыт специализированный Республиканский кабинет по лечению мышечных дистоний препаратом "Диспорт". В функции кабинета входит создание реестра больных мышечными дистониями в Белоруссии и введение "Диспорта". Пациенты (*только профильные!*) направляются на консультацию в институт областными, городскими и районными неврологами. Имеются первые положительные результаты.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Артемьев Д.В., Орлова О.Р., Моренкова А.Э. Использование ботокса в медицинской практике // Неврологический журнал. — 2000. -№4. -С. 46-52.

2. Моренкова А.Э., Орлова О.Р. Ботокс в лечении болевых синдромов // Лечение нервных болезней. - 2001. - № 1. - С.28-30.

3. Орлова О.Р., Артемьев Д.В. Лечение токсином ботулизма фокальных дистоний и лицевых гиперкинезов

// Неврологический журнал. - 1998. - №3. -С. 28-33.

4. Тимербаева С.Л., Иванова Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Полещук В.В., Карапетян М.В., Реброва О.Ю. Ботулотоксин А - высокоэффективное средство лечения фокальных дистоний // Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - № 5. - С. 32-35.