

Ролята на Ботулинов Токсин А в комплексната рехабилитация на Церебралната Парализа

**доц. д-р И. Чавдаров, маг. икон. здрав. менидж.,
управител**

*Специализирана Болница за Долекуване, Продължително
Лечение и Рехабилитация на Деца с Церебрална Парализа
"Св. София"*

Инжекции с Ботулинов токсин А (BoNT-A) за първи път се използват терапевтично при лечение на страбизъм през началото на 80-те години от Алан Скот в САЩ. Ботулиновият токсин А (BoNT-A) е един от най-мощните и летални биологични невротоксини, който успешно е използван в лечението на различни неврологични, и офталмологични разстройства, и сега рутинно се прилага при възрастни с фокална дистония (Jancovic J., Brin MF., 1991). В последващите години лечебното приложение на BoNT-A се разширява значително и методът започва да се прилага успешно и при други заболявания и състояния като блефароспазъм, хемифациален спазъм, цервикална дистония, спастичен пикочен мехур и уретра, мигренозно главоболие (Jancovic J., Brin MF., 1991; Denislic M., et al., 1994).

За пръв път клинични опити за повлияване спастичността при лица с церебрална парализа (ЦП) са започнати през 1988 г. от Андрю Коман, Бет Петресон Смит и Ейми Гуудман, като по-късно са публикувани (Koman L.A., et al., 1993). Редица проучвания са проведени за изследване на терапевтичния ефект на BoNT-A при пациенти с ЦП, след неговото първо документирано използване при тях (Nevile B., 1994; Carr LJ. et al., 1998; Corry IS. et al., 1998; Wissel J. et al., 1999; Heinen F. et al., 2006; Nolan KW. et al., 2006; Papavasiliou AS., 2009; Besciani M. et al., 2011; Tamis WP et al., 2013).

В последните години се съобщава за прилагане на BoNT-A и при деца с родово-травматично увреждане на раменния сплит (Rollnik JD. et al., 2000; Heise CO., et al., 2005; Price AE., et al. 2007).

Въпреки че BoNT-A има мощна терапевтична стойност като редуктор на мускулния тонус, трябва да се отбележи, че ботулиновият токсин, секретирани от грам-положителната бактерия Клостридум Ботулинум, трябва да се разглежда и като

една от най-силните отрови в света, с нейния летален потенциал, когато не се използва по правилния начин. Ботулиновият токсин е мощен протеинов екзотоксин, който се акумулира в домашно приготвени храни, заразени с Клостридиум ботулиnum, като храненето с такива храни води до отравяне, наречено ботулизъм. Човешкият ботулизъм се дължи 60 % на токсин тип А, 30 % на токсин тип В и 10 % на токсин тип Е, като се изразява в начално блокиране на краниалните нерви (двойно виждане, трудно преглъщане и говор) с последваща мускулна слабост и вяла парализа, което може да завърши със смърт поради парализа на дихателните мускули (Adelfi Comm. Ltd., 1998).

Познати са седем различни имунологични форми на ботулиновия невротоксин, обозначени като серотипове А, В, С1, D, Е, F и G (Aoki KR, 2001). Серотиповете се различават по размера на невротоксичния комплекс, нивото на активация, вътре-целуларна страна на действие, акцептор/рецептор страни, ефективност на мускулното отслабване, продължителност на въздействието и целеви афинитет (Aoki KR, 2002).

BoNT-A се разпространява за клинична употреба отдавна. Четири търговски марки на BoNT-A са достъпни: Botox (Allergan), Dysport (Ipsen), Xeomin (Merz Pharmaceuticals) и Hengli (Chinese form) (Jankovic J., 2004; Aoki KR, 2006). Ботулинов токсин тив В е познат, като Myoblock в рамките на САЩ и като Neuroblock извън рамките на САЩ. Botox, Dysport и Myoblock/Neuroblock са формите на продукта Ботулинов токсин, ползвани при деца с ЦП (Hainen F., et al., 2006). Те нямат клинична равнопоставеност, защото са различни търговски продукти, с различно формулиране, молекулярна структура и методи на пречистване. Лекуващият лекар трябва да разбира тези разлики, за да е сигурен, че всеки продукт се ползва безопасно и ефективно. Независимо индивидуално дозиране трябва да се калкулира при приготвянето на разтвора, водено от инструкциите за дозиране на всеки продукт, базирано на предишната реакция на пациента и собствения клиничен опит. Методичност за фиксирана конверсия на дози от различни фирмени препарати при лечение на спастичитет при деца с ЦП не е приложима (Hainen F., et al., 2006).

Молекулярната маса на изолирания BoNT-A е 150 kDa, съставена от една тежка и една лека цинк-зависима верига, свързани с дисулфидна връзка. В неговата натурална форма, токсинът е свързан с допълнителни белтъци, изграждащи

различно големи комплекси, вариращи от 150 до 900 kDa. Тази молекулярна маса се различава в търговските марки на продавания БоНТ-А, което се отразява в различната ефикасност, безопасност и терапевтични граници на препаратите (Aoki KR., 2001, 2003; Dolly O, 2003).

БоНТ-А селективно инхибира отделянето на ацетилхолин от периферните нервни окончания чрез блокиране на синаптичните везикули (Ann NT., 2004). Прекъсването на невромускулната проводимост от БоНТ-А причинява една временна слабост, която редуцира локалната спастичност. Ефектът на БоНТ-А продължава около 3 месеца, като мускулът се възстановява чрез проксимално аксонно прорастване, формиране на нови невромускулни връзки и регенериране на оригиналните (de Paiva A., et al., 1999; Duchen LW, Strich SJ., 1968, Aoki KR, et al., 2006).

Церебралната парализа (ЦП) се отнася към групата от непрогресиращи двигателни и позиционни разстройства в резултат от увреждания на развиващия се мозък на фетуса и бебето (Rosenbaum, et al. 2007).

Класификацията на ЦП обикновено се базира на топографското разпределение, функционалните моторни умения и типа на мускулния тонус (Much L., 1992), като типовете мускулен тонус обикновено се квалифицират като: спастичен, дистоничен/дискинетичен, атаксичен и смесен (Cans C., 2000).

Спастичността е едно скоростно-зависимо увеличение на съпротивление на мускула при неговото пасивно движение или разтягане (Sanger TD. et al., 2003). Тя е най-често срещания тип мускулен тонус, отчетен при 70 – 80 % от лицата с ЦП (Watson L. et al., 2006). Мениджмънтът на спастичитета при ЦП включва мултидисциплинарна интервенция, насочена към повишаване на функционалността, подкрепяне на здравето и подобряване качеството на живот на лицата с ЦП, и техните помощници (Goldstein EM., 2001). Това включва кинезитерапия, ерготерапия, ортези и шини, хирургични интервенции, и фармакологични агенти, какъвто е Ботулиновият токсин тип А (Ann NT., 2004).

Лечението с БоНТ-А обикновено се препоръчва, когато има липса на прогрес в моторното развитие, развитие на динамични мускулни контрактури, нетърмимост към дневни или нощни шини, и/или намаляване на функционалността. Терапията е подходяща при различни видове диагнози на ЦП, предимно спастична хеми-, ди- и квадрипареза, както и при различни техни функционални

нива от 1 до 5 съгласно GMFCS (Gross Motor Function Classification System). Деца с един широк обхват на функционални възможности, както и по-увредени, могат да се подобряват от това лечение толкова продължително, колкото техните терапевтични цели могат да се адаптират към специфичните им проблеми (Molenaers G. and Desloovere K., 2009).

Главната индикация за лечение с БоНТ-А е покачения мускулен тонус, който въздейства вредно върху функциите и ако не се лекува довежда най-често до фиксирани контрактури (Flett P.J., 2003). Лечението с БоНТ-А би трябвало да започва в ранна възраст, когато модела на ходене и моторните функции са все още флексабилни, позволяващи моторно функционално обучение във времеви прозорец на рязката тонусова редукция, като оптималното приложение на медикамента най-често се съобщава за възрастовия период между 2 и 6 години (Boyd R., Graham HK., 1997; Wissel J. et al., 1999; Graham HK et al., 2000). При по-големи деца подобрене обикновено се достига при по-добро определяне на целта, като резултатите са най-добри при пациенти с локална спастичност и адекватен селективен моторен контрол (Molenaers G. and Desloovere K., 2009).

Терапевтичните цели при апликация на БоНТ-А се разширява в последно време, като препаратът може да се прилага и при горен крайник, спастичен пикочен мехур, слюнотечение, главоболие и други (Graham HK., et al., 2000; Tilton AH., 2006). Редица проучвания съобщават за ефективността на лечението на спастичния еквинос при ходещи деца с ЦП (КСГМФ нива 1, 2 и 3) с цел подобряване модела на ходене (Коог УН., Min B-I, 2010; Ryll U., et al., 2011), както и за подобряване функцията на ръката при деца с по-леки увреждания (Fehlings D., et al., 2010; Love SC., et al., 2010). От друга страна БоНТ-А се използва и при деца с ЦП с тежки функционални ограничения (КСГМФ нива 4 и 5), насочен към контрол на баланса и седежа, намаляване на болката, подобряване на тоалета, и позиционирането (Cosgrove AP. et al., 1994; Koman LA. et al., 1993; O'Brien CF., 2002; Flett PG., 2003).

Клинично тежестта и типа на дисфункциите при децата с ЦП са високо зависими от тежестта и локализацията на мозъчната лезия, като освен това могат да се наблюдават и нарушения, като хиперсаливация и сиалорея с честота от 10 - 37 % (Bachrach S.J., et al., 1998), които могат да имат опустошителен ефект върху семейните и социални отношения, грижите за пациента и

качество му на живот. БоНТ-А, който действа чрез инхибиране на освобождаването на пресинаптичния ацетилхолин в невросекреторните връзки на слюнчените жлези, се предлага, като едно ефикасно фармакологично лечение за сиалорейта при деца с ЦП (Bothwell JE., et al., 2002; Lipp A., et al., 2003; Sevarese R., et al., 2004; Lin YS., et al., 2008; Alrefai AH., et al., 2009; Basciani M. et al., 2011).

Някои специфични терапевтични цели на БоНТ-А са изброени, както следва (Graham HK. et al., 2000; Boyd R., et al., 2001; Chambers HG., 2001; O'Brien CF., 2002; Flett PG., 2003; Mall V., et al., 2006; Rutz E., et al., 2008), цитирано по (Molenaers G., Desloovere K., 2009):

- ◆ Подпомагане на ортотичното обслужване
- ◆ Продължаване на консервативната рехабилитация (физиотерапия, ерготерапия, позициониране и други) докато се постигне съзряване на ходенето
- ◆ Изследване на краткосрочни функционални придобивки, доставящи решаваща информация за изграждане на бъдещ терапевтичен план
- ◆ Симулация на ортопедична или неврохирургична операция
- ◆ Улесняване на физическите тренировки, за постигане на по-добро физическо ниво преди провеждане на оперативно лечение
- ◆ Асистиране на превенция за сублуксация на тазобедрени стави чрез контролиране на спастичитета на бедрените флексори и аддуктори
- ◆ Намаляване на спазмите при пациенти със силно променлив мускулен тонус на горни и долни крайници
- ◆ Допускане подобрене на позиционирането и контрола на позицията
- ◆ Лечение на болезнени спазми
- ◆ Лечение на болки в гърба поради хиперлордоза, когато чрез намаляване на тонуса на м.псоас може да се помогне
- ◆ Постоперативно ограничение на болката
- ◆ Използване на БоНТ-А, като допълнително лечение за локална или генерализирана спастичност

Нежеланите значими странични ефекти при лечението с БоНТ-А са много редки (Flett PG., 2003; Naumann M., Jancovic J., 2004; Heinen F., et al., 2006), като описваните странични явления

клонят към последствията от мускулната релаксация, каквито са слабостта и загубата на функция, инконтиненцията и дисфагията (особено при тежки квадрипареза). Повишаването на дозата на БоНТ-А, води след себе си до повишаване на риска за странични ефекти, но широко разпространената употреба на препарата поддържа идеята за безопасността на високата-обща-доза БоНТ-А-лечение при деца с ЦП, когато тя е разпределена върху много мускули и по много точки върху един мускул (Molenaers G., et al., 1999; Desloove K., et al., 2001; Goldstein E.M., 2006).

Важен фактор, който може да повлияе ефективността на лечението с БоНТ-А е развитието на неутрализиращи антитела, които са резултат от повтарящи се многоцелеви инжекции и висока-обща-доза БоНТ-А (Dressler D., et al., 2002; Herrman J., et al., 2004).

Терапевтични интервали от близо 1 година при деца с ЦП, когато се прилага интегриран подход (Molenaers G., et al., 1999), широко надхвърля често използвания най-малко тримесечен реинжекционен период, за да се предпази развитието на резистентност към антитела.

БоНТ-А причинява една дозо-зависима химична денервация, систематични странични ефекти или нежелани реакции, докато общата му доза се покачва. Ето защо дозирането на БоНТ-А е от решаващо значение за изхода на лечението. Индивидуалната доза трябва да се калкулира независимо при всяка една апликация. Всяка доза трябва да бъде структурирана в единици на килограм за мускул (units/kg. muscle). Общата доза също трябва да се определи в единици на килограм тегло (units/kg bodyweight). Поради честото включване на няколко мускула в рамките на една терапевтична сесия, многопосочната терапия може да включи по-висока обща доза, отколкото еднопосочната. Оптималната доза за мускул зависи от мускулния обем, степента на спастичност и степента на ангажираност на мускула в съответното движение. По-малко спастичните мускули се нуждаят от по-малка доза, в сравнение с по-тежко засегнатите, които играят значителна роля в патологичния модел на походката (Molenaers G., Desloovere K., 2009).

Безопасни препоръчвани общи дози, най-често цитирани в литературата при деца с ЦП (Heinen F., et al., 2006) са:

БОТОХ

Граници (U/kg. bw):	1-20 (-25)
Максимална обща доза (U):	400 (-600)
Граници на обща доза за страна (U):	10-50

DYSPORT

Граници (U/kg. bw):	1-20 (-25)
Максимална обща доза (U):	500 - 1000
Граници на обща доза за страна (U):	50 – 250

Ръководствата препоръчват, че честотата на инжектирането не трябва да бъде повече от една сесия с приложения на 3 месеца, въпреки че при режим на висока обща доза целта може да се постигне и при по-дълги интервали. При прилагане на интегрирания терапевтичен модел, при който лечението с БоНТ-А се комбинира с шиниране, ортезно обслужване и физикална терапия, то продължителността на ефекта се покачва, като усреднената продължителност на този интегриран модел може да достигне 1 година (Molenaers G., et al. 2001).

СБДПЛРДЦП "Св. София" е пионерът в прилагане на лечението с БоНТ-А в комплексната рехабилитация на децата с ЦП в България.

В началото на 1998 г., ръководството на болницата установи, че в България няма регистрирани препарати за локална миорелаксация на спастични мускули при деца с ЦП от групата на ботулиновият токсин. След като се свързахме с Ipsen Ltd., и чрез ползване на Протоколи за предписване на нерегистрирани лекарствени средства на МЗ, към края на 1998 г. с финансовата помощ на фондация "Алма" успяхме да закупим първите 10 флакона Ботулинов токсин А с търговската марка DYSPORT, които приложихме на пациенти от Болницата.

От края на 1998 г. до сега (15 години), ежегодно в болницата с Диспорт (Dysport - Ipsen Ltd.) се лекуват между 10 и 40 деца годишно. Лекувани са деца с ЦП, на възраст от 2 до 9 години с диагнози - хеми или дипареза, с функционални възможности съгласно GMFCS от 1 до 3 ниво, т.е. ходещи или преди прохождение, с динамични контрактури в глезенни, коленни и тазобедрени стави. Странични и негативни ефекти до момента не са наблюдавани. Поради известна болезненост при интрамускулната апликация на БоНТ-А, в началото обезболявахме чрез локално приложение на лидокаинов крем на мястото на апли-

кацията. В последните 5 - 6 години заменихме локалното обезболяване с общо седирание чрез ректално приложение на Мидазолам, което прави процедурата по интрамускулната апликация на Диспорта както по-лесна за лекаря, така и по-лесно поносима от детето, каквито са и наблюденията на много автори.

През изминалите 15 години в Болницата са организирани и завършени две собствени проучвания за ефекта от прилаганото лечение с интрамускулна апликация на Диспорт, при деца със спастична ЦП и динамични контрактури (съхранен пасивен обем на движение в третирания мускул). Получените резултати показаха едно значително подобрение в пасивния и активен обем на движение в третираните мускули, както и значително намаляване на степента им на спастичност по скалата на Ашуърт (Чавдаров И., Радославова К., 1999 г.; Чавдаров И., Радославова К., Бенова Н., 2002 г.), като ефекта от лечението достигна максималният си резултат на ден-3 след апликацията, задържа се в различна степен до ден-120 и показва силен спад на ден-300 след апликацията (Чавдаров И., Радославова К., Бенова Н., 2002 г.). Получените резултати от нашите проучвания са при пациенти с ЦП, получаващи продължителна и многоетапна комплексна двигателна рехабилитация, което ни даде основания да определим двукратно годишното приложение на БоНТ-А, като стандарт за Болницата. Резултатите от нашите проучвания са близки до тези на Molenaers G., et al. 2001, които смятат, че когато лечението с БоНТ-А се комбинира с шиниране, ортезно обслужване и физикална терапия, то продължителността на ефекта от БоНТ-А се покачва, като усреднената продължителност на ефекта от този интегриран модел може да достигне 1 година.

Проблем при лечението с БоНТ-А е неговото финансиране. Цената на 2 флакона Диспорт по 500Е е в рамките на 400 паунда, като доставката и разпространението допълнително я увеличават. В началото лечението се заплащаше от неправителствени организации (НПО) или от родителите. През последните 7 - 8 години лечението на деца с ЦП от София, се поема финансово от Столична община, докато лечението на децата с ЦП от провинцията се поема епизодично от различни НПО, към които родителите се насочват от ръководството на Болницата.

Надяваме се, че информацията от Академията по Церебрална Парализа ще подтикне Министерството на здравеопазването, като държавна институция отговорна за органи-

зиране на адекватното лечение на всички пациенти в България, заедно с Националната здравноосигурителна каса да подготвят и изработят за НРД-2015 една **"Клинична пътека за инжекционно лечение на деца с ЦП чрез БоНТ-А"**. Това начинание ще бъде подкрепено, както от родителите на децата с ЦП, които имат доказана нужда от това лечение, така и от ръководството и специалистите на СБДПЛРДЦП "Св. София", с конкретни предложения за алгоритъм, показания и мерки за приложение, което ще осигури използване на БоНТ-А от повече нуждаещи се деца в България, като им даде шансове за по-добра социална реализация и качество на живот.

Книгописът е на разположение на автора!

