

Gydymas botulino toksinu

J. Švilpaukaitė*

N. Vaičienė*

M. R. Magistris**

*Kauno medicinos universiteto
Neurologijos klinika

**Ženevos universiteto ligoninė

Santrauka. Botulino toksinas (BTX), selektyviai blokuodamas cholinerginį perdavimą, yra efektyvus gydant raumenų hiperaktyvumą įvairių sutrikimų metu. Botulino neurotoksiną išskiria gram neigiama anaerobinė bakterija *Clostridium botulinum*. BTX slopina acetilcholino (ACh) išsiskyrimą iš presinapsinių cholinerginių neuromiogeninių ir autonominių nervo galūnelių. BTX, suleistas į tam tikrus raumenis, sukelia nuo dozės priklausančią cheminę denervaciją, dėl ko sumažėja raumenų aktyvumas. Raumens silpnumas yra laikinas iki tada, kai atsistato neuromiogeninės jungties funkcija ar pradeda veikti ataugusios naujos nervo galūnelės. Maksimalus raumens silpnumas pasiekiamas praėjus maždaug 10 dienų po injekcijos; jis vidutiniškai trunka 3 mėnesius. Poveikis į autonomines terminales yra ilgesnis, vidutiniškai trunka 7 mėnesius.

Neurologijoje BTX injekcijos į raumenis yra sėkmingai naudojamos distonijai, spastiškumui gydyti bei silpninant skausmą, susijusį su sustiprėjusiu raumenų aktyvumu. Cholinerginė chemodenervacija taikoma hiperhidrozei, hipersalivacijai gydyti.

Santrumpos: ACh – acetilcholinai; BTX – botulino toksinas; EMG – elektromiografija.

Raktažodžiai: distonija, hiperhidrozė, neurotoksinas, skausmas, spastiškumas

Neurologijos seminarai 2004; 4(22): 18–27

IVADAS

Clostridium botulinum pirmą kartą nustatė Van Ermen- gem 1895 metais [1]. Nuo 1970 metų pradėta galvoti apie botulino toksino (BTX) terapinį naudojimą. Alan Scott 1973 metais BTX panaudojo beždžionių žvairumui gydyti. Po aštuonerių metų jis paskelbė savo eksperimento rezultatus koreguojant strabizmą BTX žmonėms [2].

Neurologijoje BTX plačiausiai taikomas gydant lokalias distonijas, spastiškumą, akių judesių sutrikimus (blefarospazmą ir nistagmą), kitas hiperkinezes (tarp jų tikus ir tremorą) [3, 4], autonominius sutrikimus, kaip hiperhidrozę [5, 6, 7]. Jis taikomas ir kitose srityse – kosmetiniam veido linijų koregavimui [8, 9, 10], patologiniam sfinkterių susitraukimui achalazijos atveju [11, 12, 13], analinio sfinkterio spazmui ir įplėšai gydyti [14, 15, 16]. BTX gali būti naudingas kontroliuojant miofascijinį skausmą, įtampos tipo galvos skausmą ir skausmą esant migrenai [17].

Didėjantis BTX vartojimas pastaraisiais dviem dešimtmečiais įrodo jo terapinę naudą ir saugumą.

VEIKIMO MECHANIZMAS (1 pav.)

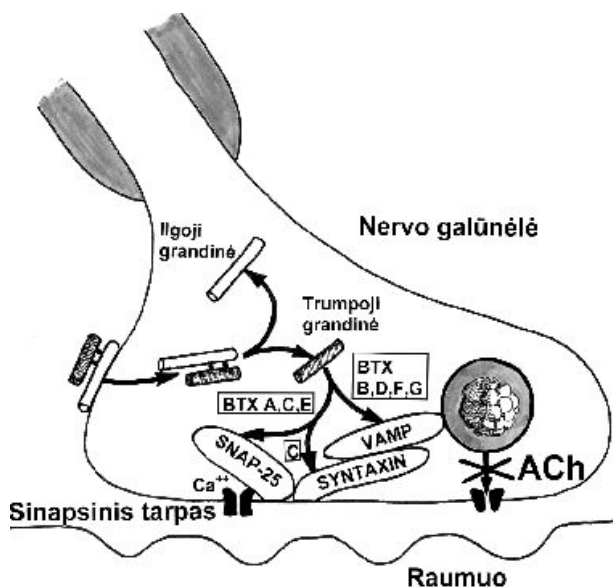
Botulino toksiną gamina gramneigiama anaerobinė bakterija *Clostridium botulinum*. Yra nustatyti septyni neurotoksino serotipai, kurie pavadinti A, B, C, D, E, F ir G. Šie

Adresas:

Michel R. Magistris

Neuromuscular Disorders and ENMG Unit, Neurology Clinic,
Geneva University Hospital, CH-1211 Geneva 14, Switzerland

neurotoksinai serologiškai yra skirtingi, tačiau turi panašų molekulinį svorį ir vienodą subvienetų struktūrą. Aktyviųjų toksinų molekulinis svoris yra apytiksliai 150 000 daltonų. Šiose molekulėse sunkioji grandinė (~100 000 daltonų) disulfido jungtimi sujungta su lengvąja grandine (~50 000 daltonų), kuri turi ryšį su cinko molekulės atomu [18]. Sunkioji grandinė yra labai specifiška žmogaus aksono



1 pav. Botulino toksino veikimo mechanizmas

Botulino toksino (BTX) sunkioji grandinė prisijungia prie nervo galūnelės ir padeda toksinui įsiskverbti į ląstelę. Lengvoji grandinė atsiskiria nuo sunkiosios grandinės. Skirtingų serotipų lengvosios grandinės skaldo specifinius su membrana susijusius baltymus (SNAP-25, syntaxin, VAMP). Tai sutrikdo membranos funkciją ir acetilcholino (ACh) išsiskyrimą į sinapsinį plyšį.

galūnėlėms; ji tarpininkauja susijungiant su presinapsine cholinergine nervo terminale ir padeda patekti (internaliizuoti) toksinui į nervo galūnėles. Įsiskverbęs į ląstelę, toksinas dalijasi į sunkiąją ir lengvąją grandines. Lengvoji grandinė, veikdama kaip cinko endopeptidazė, skaldo specifinius su membrana susijusius baltymus [19]. Šis enzymų poveikis sutrikdo prisijungimo prie membranos funkciją, dėl to Ach negali išsiskirti į sinapsinį plyšį. Šis procesas vyksta presinapsinėse cholinerginėse motorinių nervų galūnėlėse bei pre- ir post- ganglinėse autonominėse nervų galūnėlėse. Skirtingi BTX serotipai sąveikauja su skirtingais baltymais. A, C ir E tipų toksinai sąveikauja su membranos baltymu SNAP-25 (*synaptosomal-associated protein 25, angl.*). Tipas C papildomai veikia membranos baltymą sintaksiną [20]. Tipai B, D, F ir G prisijungia prie baltymo VAMP (*vesicular-associated membrane protein, angl.*). Šie pokyčiai sutrikdo neuroraumeninį laidumą. BTX injekcija į raumenį sukelia nuo dozės priklausantią cheminę denervaciją, dėl kurios nusilpsta raumuo ir sumažėja jo aktyvumas, o BTX sušvirkštimas į odą ar liaukas susilpnina jų sekrecinę funkciją.

Žmonėms intoksikaciją sukelia A, B, E tipai, retai F tipas. Pats galingiausias ir ilgiausiai veikiantis yra A tipas. A serotipas yra labiausiai išstudijuotas ir plačiausiai naudojamas. Klinikiniai tyrimai vyksta su BTX-B, C ir F tipais.

PRAKTINIAI ASPEKTAI

Bendri bruožai ir naudojimo principai. BTX turi būti leidžiamas į raumenį arba į odą. Prieš naudojimą jis atskiedžiamas su 1–4 ml fiziologinio tirpalo. Kambario temperatūroje toks tirpalas būna tinkamas naudoti 4–8 valandas, o laikomas šaldytuve išlieka veiksmingas 2 savaites [21]. Šiuo metu gaminamos dvi skirtingos BTX-A formos: Botox® ir Dysport®.

Botox® (patvirtintas 1989 m. JAV), gaminamo Allergan kompanijos, buteliuke yra 100VV toksino. Jį reikia laikyti šaldytuve, o praskiesti labai atsargiai, negalima buteliuko plakti, kad nesusidarytų burbulai, nes BTX gali suirti. Dažniausiai vartojama BTX praskiedimo koncentracija yra nuo 2,5 iki 10VV/0,1 ml.

Europietiškas BTX-A preparatas yra Dysport® (patvirtintas 1990 m. Jungtinėje Karalystėje). Jo buteliuke yra 500VV toksino. Dysport® irgi turi būti laikomas šaldytuve.

Skirtingų BTX-A komercinių formų veiksmingumas yra matuojamas DL₅₀ vienetais (1VV yra tas toksino kiekis, nuo kurio žūsta 50% pelių, sušvirkštus joms BTX-A į pilvaplėvės ertmę). Skirtingas šių dviejų produktų biologinis prieinamumas apsprendžia ir skirtingą jų rekomenduojamą dozę [22]. Vienas klinikinis tyrimas parodė, kad 1VV Botox® atitinka 5,3–6VV Dysport® [23], tačiau dauguma autorių teigia, kad 1VV Botox® lygus 3–5VV Dysport® [24, 25].

2000 metais kai kuriose šalyse patvirtintas BTX-B arba Myobloc®, NeuroBloc®, skirtas kaklo distonijai gydyti.

Manoma, kad jis galėtų būti efektyvus BTX-A rezistentiškais atvejais [26].

BTX suleidimo metodika yra labai įvairi tiek pagal injekcijų į raumenį skaičių, tiek pagal raumenų pasirinkimą bei elektromiografijos (EMG) ir elektrinės stimuliacijos taikymą. Kai kurie tyrėjai mano, kad tinkamesnės yra dauginės injekcijos [27, 28]. Dažniausiai yra naudojami 1 ml švirkštai su 27–32G diametro adatomis.

Tada, kai raumenį sunku apčiuopti ar lokalizuoti, toksinui suleisti gali būti naudojamos EMG injekcinės adatos [29, 30, 31]. EMG labiausiai reikalinga leidžiant BTX į balso stygas, giliuosius žandikaulio, kaklo ir galūnių raumenis. Be to, EMG tyrimas, atliktas prieš BTX injekciją, padeda nustatyti, ar ligonis neserga nervų, raumenų ligomis.

Per EMG adatos spindį BTX leidžiamas į aktyviausio raumens sritį. Į stambesnius raumenis vaistas leidžiamas į keletą taškų, nes tuomet BTX geriau pasiskirsto. Smulkesniems raumenims pakanka mažesnių dozių, stambesniems raumenims reikia didesnių.

Elektrinė stimuliacija yra naudingas metodas tiksliam raumenų, į kuriuos leidžiamas BTX, nustatymui [30]. Ji atliekama injekuojančia adata. Elektrinės stimuliacijos taikymas ypač naudingas nustatant giliuosius raumenis arba tada, kai sinergiškai aktyvuoti keli raumenys, kai pacientai turi kognityvinių sutrikimų ir negali pakankamai bendradarbiauti valingai kontroliuojant raumenis EMG metu.

Dabartinės saugumo instrukcijos nerekomenduoja skirti BTX jaunesniems nei 2 metų vaikams. Siekiant geriausio rezultato vaisto dozės ir injekcijos vietos turi būti parenkamos labai kruopščiai. Vaikams dozė skaičiuojama pagal kūno svorį. Jauniausiems vaikams tikslinga naudoti vietinę nejautrą ar sedaciją.

Poveikis. BTX-A poveikis yra ilgas, bet laikinas. BTX pradeda veikti neuroraumeninę jungtį 1–3 dieną po injekcijos, o maksimalus atsakas atsiranda po 7–10 dienų. Neuroraumeninė blokada vidutiniškai trunka 3 mėnesius. Gydamas autonominės nervų sistemos sutrikimus jo veiksmingumas yra ilgesnis, trunka vidutiniškai 7 mėnesius.

BTX injekcijos susilpnina nenormalų raumenų susitraukimą, judesius ar spazmus. Jis taip pat mažina lydintį skausmą, gerina sąnarių judrumą, judesius, eiseną, lengvina kineziterapiją. BTX taikymas leidžia sumažinti peroralinių vaistų dozes ar juos nutraukti, saugo nuo kontraktūrų ir deformacijų formavimosi, padeda atitolinti operacinį gydymą ar jo iš viso išvengti, o išlikus operacijos būtinybei, gali padėti modeliuoti pooperacinį gydymo rezultatą.

Nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujami reiškiniai būna nežymūs ir laikini. Gali būti skausminga injekcijos vieta, atsirasti kraujosruva, padidėti injekuoto raumens, o kartais dėl vaisto difuzijos – ir aplinkinių raumenų silpnumas. Per didelis raumens, į kurį atlikta injekcija, silpnumas praeina po 3–4 mėnesių, o aplinkinių raumenų silpnumas trunka trumpiau nei 4 savaites. Pastaruoju atveju silpnumas būna labai nežymus. Generalizuotas raumenų silpnumas pasitaiko labai retai, ir dažniausiai būna neišreikštas. BTX nepereina hematoencefalinio barjero, todėl centrinio cholinerginio perdavimo neveikia.

Antigeniškumas ir imunorezistentiškumas. Didėjant BTX vartojimui auga susirūpinimas dėl blokuojančių antikūnių sukeliama antigeniškumo ir imunorezistentiškumo išsivystymo galimybės. Nedidelė dalis pacientų dėl antikūnių atsiradimo tampa atsparūs tolesnėms injekcijoms. Gydančią kaklo distoniją mažiau nei 5% pacientų po pakartotinių injekcijų dėl blokuojančių antikūnių atsiradimo tampa imunorezistentiškai, kitų BTX gydomų susirgimų atvejais tokių pacientų būna dar mažiau [32, 33]. Kai kuriems iš jų gali būti veiksmingi kitų gamintojų BTX: A, B ar F tipo. Keletas studijų parodė, kad imunorezistentiškais tapo pacientai, kuriems buvo atliekamos dažnesnės injekcijos didesnėmis dozėmis (lyginant su pacientais, kuriems per tą patį laikotarpį imunorezistentiškumas neišsivystė). Kai kurie tyrėjai siūlo mažinti imunorezistentiškumo riziką skiriant mažiausią veiksmingą dozę, ilginant intervalus tarp injekcijų, atliekant jas ne dažniau kaip kas 3 mėnesius [34, 35].

Kontraindikacijos. BTX yra kontraindikuotinas esant padidintam jautrumui bet kurioms sudedamosioms dalims, generalizuotam raumenų aktyvumo sutrikimui (miastenijai, Lambert-Eaton sindromui) bei vartojant aminoglikozidų grupės antibiotikus ar streptomyciną. Vaisto saugumas nėštumo ir laktacijos metu yra neištirtas. Reliatyvos kontraindikacijos BTX skyrimui yra koagulopatija ir šoninė amiotrofinė sklerozė.

TERAPINIS PRITAIKYMAS

BTX vartojimo indikacijos nurodytos 1 ir 2 lentelėse. BTX plačiai taikomas daugeliui sutrikimų, kurių metu būna išreikštas raumenų hiperaktyvumas ir skausmas, gydyti [29, 36, 37, 38, 39, 40]. Toliau bus išvardijamos ir aptariamos pagrindinės indikacijos.

Neurologiniai sutrikimai

Distonija yra neurologinis sindromas, pasireiškiantis nevalingu pasikartojančiu raumenų susitraukimu, sukeliančiu sukimą ar kitus nenormalius judesius ir padėtį. Būna lokali, segmentinė, multifokalinė, generalizuota ar vienpusė distonija.

Blefarospazmas. Blefarospazmas yra lokali distonija, sukelianti nevalingą akių vokų spazmą. Išreikštais atvejais dėl stipraus užsimerkimo gali išsivystyti funkcinis akluamas, ženkliai sutrikti kasdienė veikla – vairavimas, skaitymas, TV žiūrėjimas, socialinis gyvenimas. Pirmą kartą BTX veiksmingumas ir saugumas gydant blefarospazmą buvo aprašytas 1987 metais. Pastebėta, kad vidutinį ar ženklų pagerėjimą patiria 70–90% BTX gydomų pacientų [41, 42, 43]. Maksimalus vidutinis vaisto poveikis trunka 3 mėnesius, tačiau jis gali trukti ir ilgiau, net iki 8 mėnesių. Tik apie 10% pacientų, gydomų BTX, patiria trumpalaikius nepageidaujamus reiškinius – neryškų matymą ar diplopiją, ašarojimą, akių sausumą, vokų paburkimą, fotofobiją, kartais išsivysto ptozė, keratitas ar susidaro lokali kraujosruva. Ptozė ir dvejinimasis akyse gali išsivystyti, jei BTX

1 lentelė. Neurologiniai sutrikimai, kurie gali būti gydomi botulino toksinu

<p>Distonija Blefarospazmas Kaklo distonija Gerklų distonija (spazminė disfonija) Oromandibulinė distonija Galūnių distonija Meige sindromas</p>
<p>Spastiškumas Cerebrinis paralyžius Išsėtinė sklerozė Trauminis galvos smegenų pažeidimas Trauminis nugaros smegenų pažeidimas Insultas</p>
<p>Skausmo sutrikimai Įtampos tipo galvos skausmas (?) Migrena (?) Fibromialginis-miofascijinis skausmas Trišakio nervo neuralgija (?)</p>
<p>Autonominės nervų sistemos sutrikimai Lokali hiperhidrozė Frey ir krokodilo ašarų sindromas Hipersalivacija</p>
<p>Kiti neurologiniai sutrikimai Hemifacialinis spazmas (kriptogeninis ir po paralyžiaus) Hemimastikatorinis spazmas Gerybinė akių vokų miokimija Bruksizmas Temporomandibulinio sąnario išnirimas dėl spazmo Tikai Tremoras Žvairumas, <i>n. abducens</i> pažeidimas Miokimija Nistagmas Mikčiojimas</p>

2 lentelė. Ne neurologiniai sutrikimai, kurie gali būti gydomi botulino toksinu

<p>Gastrointestinaliniai sutrikimai Achalazija Apatinio stemplės sfinkterio spazmas Tiesiosios žarnos spazmas Išangės iplėša</p>
<p>Urogenitaliniai sutrikimai Spastiška šlapimo pūslė Detruzoriaus-sfinkterio dissinergija Vaginizmas Šlaplės sfinkterio spazmas</p>
<p>Kosmetologija</p>

leidžiamas į viršutinio voko centrinę dalį. Nepageidaujami reiškiniai dažniausiai per dvi savaites savaime praeina. Po pakartotinių injekcijų BTX klinikinis veiksmingumas nesilpnėja, o nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnis mažėja [34].

Kaklo distonija. Kaklo distonija pasireiškia nevalingais kaklo raumenų spazmais, sukeliančiais galvos sukimą (*torticollis*), pakreipimą į šoną (*laterocollis*), fleksiją

(*anterocollis*), ekstenziją (*retrocollis*) ar tų judesių derinius. Šiuos judesius gali lydėti pečių pakėlimas ar pakreipimas. Kaklo distonijai gydyti bandoma taikyti daugelį vaistų, tačiau veiksmingiausias yra gydymas BTX. Vaistas leidžiamas į aktyviausius kaklo raumenis (*mm. splenius capitis, sterno-cleido-mastoideus, trapezius, paraspinalis, scalenus* ir kitus). Gydymas veiksmingas 60–90% atvejų [27, 34, 44, 45]. Būklės pagerėjimas atsiranda po vienos savaitės, o maksimalus pagerėjimas trunka 3–4 mėnesius. Injekcijas reikia kartoti kas 3–6 mėnesius. Tačiau mažiau nei 7,5% pacientų išsivysto antrinis rezistentiškumas, o apie 1,3% ligonių gydymą nutraukia dėl nepageidaujamų reiškinių [46]. Pastebėta, kad seniai sergančių pacientų gydymo veiksmingumas būna mažesnis, negu pacientų, kuriems gydymas BTX skiriamas ligos pradžioje, gydymo veiksmingumo skirtumą lemia ilgalaikės distonijos sukeltas raumenų sutrumpėjimas [34]. Nustatyta, kad anksti pradėjus gydyti BTX, galima išvengti ilgalaikės distonijos padarinių – kontraktūrų ir radikulopatijos [46]. Nėra įrodymų, kad BTX lėtintų ligos progresavimą. Po BTX injekcijų apie 20% pacientų patiria laikinus nepageidaujamus reiškinius – disfagiją, disfoniją, kaklo silpnumą. Dažniausiai pasitaiko disfagija dėl vaisto suleidimo į *m. sterno-cleido-mastoideus* abipus, tačiau ji retai būna tokia, kad tektų maitintis minkštu ar skystu maistu. Nepageidaujami reiškiniai išnyksta savaime, dažniausiai per 2 savaites.

Gerklų distonija (spazminė disfonija). Spazminę disfoniją galima gydyti BTX injekcijomis [43, 47, 48]. Dėl nevalingo gerklų raumenų susitraukimo šio sutrikimo metu pakinta balsas. Prieš pradėdant gydyti idiopatinės spazminės disfonijos diagnozė turi būti patvirtinta kruopščia neurologine, otolaringologine apžiūra ir balso patikra. Paciento ligos simptomai turi būti dokumentuoti, atliekant vaizdo bei garso įrašą. Toksino injekcija atliekama į *m. thyroarytenoideus*. Dauguma autorių teigia, kad, derinant gydymą BTX su balso terapija, balsas bei su tuo susijusi gyvenimo kokybė pagerėja 75–95% pacientų [49]. Pagerėjimas gali tęstis 6 mėnesius ar ilgiau [48]. Nepageidaujami reiškiniai, atsiradę po BTX injekcijų, būna laikini ir gali pasireikšti silpnesniu balsu, užkimimu, retai – disfagija.

Oromandibulinė distonija. Oromandibulinė distonija apima kramtymo, apatinius veido ir liežuvio raumenis, sukeldama nevalingą žandikaulio sukandimą, bruksizmą, prasižiojimą ar žandikaulio nukrypimą. Medikamentinis gydymas yra neveiksmingas, chirurginio gydymo nėra. Esant žandikaulio sukandimo distonijai, BTX leidžiamas į kramtymo ir smilkinio raumenis, o turintiems prasižiojimo distoniją, į *m. pterygoideus lateralis* ir/ar *m. submentalialis*. Pagerėjimą patiria daugiau kaip 70% pacientų. Jis pastebimas jau per pirmąsias 5 dienas po injekcijos ir vidutiniškai tęsiasi 3 mėnesius [43]. Geresni gydymo rezultatai pasiekiami pacientams, turintiems žandikaulio sukandimo distoniją. Ankstyvas gydymas padeda išvengti odontologinių komplikacijų, smilkinio-žandikaulio sąnario sindromo bei kitų burnos ir dantų problemų, kylančių dėl pastovaus žandikaulio sukandimo ir bruksizmo [50].

Galūnių distonija. BTX injekcijos taikomos galūnių distonijai gydyti [51, 52]. Galūnių distonija sutrikdo

suBTXilių rankos ir pėdos judesių kontrolę. Viena dažniausių idiopatinė distonijų yra rašymo spazmas, kai dėl nevalingo rankos ir plaštakos raumenų aktyvumo ir nenormalios pozos sutrikdoma rašymo funkcija. Panašūs spazmai gali atsirasti ir kitų profesinių veiksmų metu, pvz., muzikantams, stenografuotojams, telegrafistams, gydytojams ir kitiems. Tiek rankos, tiek kojos distonijos gydymo veiksmingumas yra įvairus. Dauguma studijų nurodo, kad jis padeda 60–70% pacientų [20]. BTX injekcijos į pėdos lenkiamuosius bei tiesiamuosius raumenis gali susilpninti skausmą, diskomfortą ir negalią, kurią sukelia pėdos distonija. BTX gali pagerinti ir ligo eiseną.

Meige sindromas. Meige sindromas yra reta lokali galvos-veido distonija, kuriai būdingas blefarospazmas, lydimas veido, burnos-žandikaulio, ryklės, gerklų ir kaklo raumenų spazmo. Šis sindromas pasireiškia akių dirginimu, dažnu mirksėjimu ar veido sustingimu, deginimo ar sausumo burnoje jausmu, dizartrija, disfagija, nevalingu prasižiojimu ir užsičiaupimu. Peroraliniai medikamentai būna veiksmingi tik 22% pacientų [53]. BTX-A injekcijos į *mm. orbicularis oculi* ir *orbicularis oris* yra saugios ir veiksmingos silpninant blefarospazmą ir perioralinę distoniją [34, 54].

Spastiškumas. BTX yra efektyvus spastiškumu pasireiškiantiems sutrikimams gydyti. Jis taikomas spastiškumui gydyti cerebrinio paralyžiaus [55, 56, 57], išsėtinės sklerozės [58, 59], trauminio smegenų pažeidimo [60], nu-garos smegenų traumų [61], insulto metu [62, 63, 64].

Cerebrinis paralyžius. Vaikų amžiuje BTX dažniausiai taikomas spastiškumui, kurį sukelia cerebrinis paralyžius, gydyti [65]. Gydymo BTX tikslas yra susilpninti raumenų tonusą ir spazmus, taip pagerinant galūnių funkciją ir eiseną, apsaugoti nuo kontraktūrų ir deformacijų susidarymo. Toks gydymas leidžia atidėti ar supaprastinti ortopedines operacijas, o kai kada jų visai išvengti. Geriausių rezultatų pasiekama, jei gydyti pradėdama anksti, kartu pritaikant ortozes bei atliekant kineziterapiją [66]. Dauguma studijų atlikta dinaminės *equinus* tipo pėdos deformacijos gydymo BTX-A veiksmingumui ir saugumui pagrįsti [57, 67, 68]. Pacientai buvo gydomi BTX-A injekcijomis į abiejų kojų *m. gastrocnemius* medialinę ir lateralinę galvas. Statistiškai patikimas pagerėjimas gydant dinaminį spastiškumą pasiektas injekuojant 20 mg/kg BTX-A (Dysport®) [68]. Po injekcijos trumpalaikis efektas (per mėnesius) stebėtas 70–82% vaikų, ilgalaikis (1–2 metus) – apie 50% vaikų [67]. Po BTX injekcijų pagerėja eiseną ir čiurnos padėtis. Sunkesniais atvejais rekomenduojamos injekcijos į užpakalinius šlaunies ir pritraukiamuosius raumenis, lengvesniais atvejais pasirenkamos injekcijos į užpakalinius šlaunies raumenis ar blauzdą, o kai kada ir ten, ir ten. Keletas bendrųjų rekomendacijų: hemiplegijos atveju pirminis tikslinis raumuo yra blauzdoje, antrinis – užpakaliniuose šlaunies raumenyse; diplegijos atveju svarbiausi yra šlaunų raumenys, o blauzdų yra antrinės svarbos; kvadruplegijos metu pagrindiniai taikiniai yra pritraukiamieji, o antriniai – užpakaliniai šlaunies raumenys [69]. Gydymas BTX-A yra veiksmingiausias, jei dinaminis raumenų sutrumpėjimas yra neišplitęs, o pacientai turi gana adekvačią

motorinę kontrolę. Geriausia gydymą pradėti anksčiau, nes tuomet atsakas būna stipresnis, o poveikis ilgesnis, dėl ko pristabdomas raumens sutrumpėjimas ir vėliau prireikia operacijos. Vyresniems vaikams efektas būna silpnesnis, o neefektyvus esant fiksuotam raumens sutrumpėjimui. Optimalus laikas gydyti BTX yra tarp 1 ir 5 metų amžiaus, kai vyksta motorikos raida ir kai modifikuojantis gydymas gali būti efektyviausias [22, 69, 70]. Geriausių rezultatų pasiekama, kai BTX-A derinamas su aktyvia kineziterapija ir ortopedinėmis priemonėmis. BTX galima naudoti ir rankos spastiškumui gydyti. Cerebrinio paralyžiaus atveju rankoje formuojasi peties pritraukimas ir rotacija į vidų, alkūnės fleksija, dilbio pronacija, riešo ir pirštų fleksija, taip pat nykščio pritraukimas ir fleksija. Corry ir kt. [71] nustatė, kad BTX-A yra efektyvus gerinant nykščio ir alkūnės tiesimą. Tinkamiausias laikas rankos spastiškumui gydyti yra nuo 4 metų [22]. Botulino toksinu gali būti sėkmingai gydomas raumenų padidintas aktyvumas, atsiradęs vaikams ir dėl kitų priežasčių – trauminio smegenų pažeidimo, paveldimos spastinės paraplegijos. Vaikams injekcijas reikėtų atlikti vietinėje neįturtroje (naudojant anestezuojančius kremus, šaldančius purškiklius) arba naudojant seduojančius preparatus (peroralinius arba rektalinius benzodiazepinus). Bendrinės neįturtos gali prireikti tada, kai atliekama daug injekcijų, o ypač – kai naudojama elektrinė stimuliacija. Nepageidaujamas vaisto poveikis pasireiškia nedažnai ir būna laikinas. Tai skausmas injekcijų vietoje, lokalus ar generalizuotas raumenų silpnumas. Kur kas rečiau pasitaiko skausmingi raumenų spazmai (mėšlungis), karščiavimas, kelio ar čiurnos skausmas.

Išsėtinė sklerozė. Sergantiems išsėtine skleroze pacientams dėl kojų spastiškumo ir skausmo buvo bandoma leisti BTX-A į šlaunų pritraukiamuosius raumenis. Pagerėjimas buvo akivaizdus, o žymesnio nepageidaujamo vaisto poveikio nestebėta [59, 72].

Nugaros smegenų pažeidimas. Po nugaros smegenų traumos dažnai vystosi spastiškumas ir skausmas, kurių peroraliniai medikamentai nepakankamai kontroliuoja arba dėl nepageidaujamų reiškinų juos pacientai blogai toleruoja. BTX sėkmingai taikomas skausmo ir skeleto raumenų hiperaktyvumui silpninti [61, 73]. Bohlega ir kt. [74] tyrė pacientus, kurių spastiškumas buvo išsivystęs dėl paveldimos spastinės paraplegijos. Jie leido BTX-A į šlaunų pritraukiamuosius, užpakalinius šlaunies ir užpakalinius blauzdos raumenis. Šis gydymas labai pagerino pacientų sąnarių judrumą ir eiseną.

Insultas. Insultas yra dažniausia įgyto spastiškumo priežastis. Labiausiai pacientai kenčia dėl rankos pažeidimo, sutrikdančio jų nepriklausomybę ir gyvenimo kokybę. Nustatyta, kad BTX-A gali žymiai pagerinti insulto sutrikdytą rankos funkciją [75, 76, 77, 78, 79].

Skausmas. BTX injekcijos gali būti taikomos skausmui slopinti daugelio sindromų metu, kai skausmas yra vienas iš dominuojančių simptomų (distonijų, lėtinių raumenų spazmų, miofascijinio skausmo sindromo, lygiųjų raumenų sfinkterių spazmo ir kitais atvejais). Lokalios injekcijos gali susilpninti skausmą nepriklausomai nuo poveikio į raumenų spazmus. Cholinerginė motorinių plokš-

telių chemodenervacija ir motorinių galūnėlių slopinimas raumenų verpstėse dalyvauja mažinant raumenų spazmą [80].

Įtampos tipo galvos skausmas. Įtampos tipo galvos skausmą gali sukelti perikraninių raumenų aferentinių skaidulų dirginimas ar ilgalaikis šių raumenų susitraukimas [81]. Taigi mėginta silpninti skausmą injekuojant BTX į šiuos raumenis. Kai kurie tyrėjai nurodė, kad BTX-A injekcijos buvo saugus ir veiksmingas galvos skausmo gydymo būdas [82, 83, 84]. Smuts ir kiti [85] ištyrė 41 pacientą, turėjusį įtampos tipo galvos skausmą. Jie leido BTX-A į smilkinių ir kaklo ramenis (į proksimalinę ir distalinę *m. splenius capitis* dalį bei į *m. trapezius*), dėl ko patikimai 2–3 mėnesius po gydymo sumažėjo beskausmių dienų, gerokai susilpnėjo skausmo intensyvumas bei lėtinis skausmas. Vis dėlto kai kurių kitų studijų metu buvo gauti priešingi rezultatai ir neįrodytas patikimas vaisto poveikis [86, 87].

Migrena. Kai kurie tyrėjai nurodo duomenis, kad BTX yra saugus ir veiksmingas migrenos profilaktikai, nes mažina migrenos priepuolių dažnį, intensyvumą bei su tuo susijusią negalią [17, 88, 89, 90, 91]. Poveikio mechanizmas, kuriuo būtų paaiškintas BTX veiksmingumas migrenos profilaktikai, dar nėra supastas, manoma, kad BTX-A slopina neurotransmiterų atsipalaidavimą iš nocicepsinių nervo terminalių, taip stiprindamas analgetinį poveikį [92]. Kita neseniai atlikta studija nurodė, kad BTX-A nebuvo veiksmingas migrenos profilaktiniam gydymui [93].

Fibromialgija-miofascijinis skausmas ir kiti skausmo sutrikimai. BTX injekcijomis bandoma gydyti ir keletą kitų būklių – fibromialgija-miofascijinį skausmą [94], lėtinį veido skausmą, atsiradusį dėl smilkinio-žandikaulio sąnario ar orofacialinio sindromo, kuris dažnai siejasi su brukizmu [50, 95], pooperacinį skausmo sindromą, idiopatinę trišakio nervo neuralgiją [96] ir atgalinio kirčio tipo (*whiplash, angl.*) trauminį skausmo sindromą [95]. Apskritai teigiamas vaisto poveikis stebėtas 75% pacientų, ir jis tęsėsi 2–4 mėnesius. Nepageidaujamas vaisto poveikis buvo nežymus, dažniausiai pasireiškęs laikina veido asimetrija ir raumenų silpnumu.

Autonominės nervų sistemos sutrikimai. BTX-A naudojamas ir gydant įvairius autonominius hipersekrecinius sutrikimus. Tyrimai parodė, kad BTX-A buvo saugus ir efektyvus gydant lokalią pažastų ir delnų hiperhidrozę bei kai kurias kitas retas ligas, pasireiškiančias lokalia hiperhidroze.

Lokali hiperhidrozė. Lokali idiopatinė hiperhidrozė yra dažnas sutrikimas. Retais atvejais ji gali atsirasti po nugaros smegenų traumos ar lydėti kai kurias polineuropatijas. Lokali hiperhidrozė pažeidžia pažastų sritį, delnus, pėdas, veidą, rečiau ir kitas sritis. Sunkiais atvejais prakaitas bėga kūnu, krenta lašais nuo plaštakų ir pėdų. Šis sutrikimas sukelia emocinių ir funkcinių problemų, gali rimtai sutrikdyti profesinį ir socialinį gyvenimą. Dėl gausaus prakaitavimo gali maceruoti oda, prisidėti antrinė infekcija. BTX blokuoja cholinergines nervo galūnes, todėl intrakutaninės injekcijos yra labai efektyvios lokaliai hiperhidrozei gydyti [6, 7, 97, 98, 99]. BTX injekcijų klinikinis

efektas išlieka ilgai, vidutiniškai 6 mėnesius, o kartais ilgiau nei 12 mėnesių [6, 97, 99]. Prakitą išskiria ekrininės prakaito liaukos, kurias inervuoja cholinerginės simpatinės nervų skaidulos ir kurias blokuoja BTX. Apokrininės prakaito liaukas inervuoja adrenerginės nervų skaidulos, kurių BTX neveikia. Taigi, gydant pacientus su gausiu pažastų prakaitavimu, nemalonus kvapas nepanaikinamas, nors prakaitavimas ir labai susilpnėja. Ypač veiksmingai BTX mažina padidėjusį veido prakaitavimą.

Frey ir krokodilo ašarų sindromas. Frey sindromas („skonio prakaitavimas“, *gustatory sweating, angl.*) yra komplikacija, kuri gali atsirasti po pažandžio liaukos srities operacijos ar pažeidimo. Pažandžio liaukos srities odoje valgyimo metu atsiranda nemalonus prakaitavimas. Abipusis „skonio prakaitavimas“ gali atsirasti dėl diabetinės autonominės neuropatijos. Krokodilo ašarų sindromas pasireiškia neadekvačiu ir kartais labai gausiu ašarojimu. Toks nenormalus ašarojimas gali atsirasti po išreikšto periferinio veidinio nervo pažeidimo. Frey ir krokodilo ašarų sindromas kyla dėl ydingos *n. auriculotemporalis* ir *n. facialis* regeneracijos. Įrodyta, kad BTX-A yra efektyvus gydant šiuos sindromus [100, 101, 102]. Pacientams su Frey sindromu BTX-A leidžiamas į pažeistos odos sritį, o krokodilo ašarų sindromo atveju – į pažeistą ašaros liauką. Puikus klinikinis efektas tęsiasi ilgiau kaip 8 mėnesius [102, 103, 104].

Hipersalivacija. Sialorėja yra dažnas ir socialiai invalidizuojantis simptomas, atsirandantis degeneracinių motorinio neurono ligų (pvz., bulbarinė šoninė amiotrofinė sklerozė), Parkinsono ligos bei kitų susirgimų metu. Tyrimai parodė, kad po BTX-A suleidimo į abi pažandžio ar pažandikaulio ir pažandžio liaukas drauge, dviems trečdaliams pacientų labai ar vidutiniškai susilpnėjo seilėtekis. Injekcijos gali būti atliekamos tiesiai į pažandžio liauką ar po oda virš liaukos [105]. Seilėtekis išlieka susilpnėjęs 7 mėnesius ir ilgiau. Nepageidaujami reiškiniai būna laikini, pasireiškia skausmingumu injekcijos vietoje, burnos džiūvimu, susilpnėjusiu išsižiojimu ar susičiaupimu, o leidžiant į pažandikaulio liauką – disfagija [106]. BTX-A gali būti taikomas kaip alternatyva skopolaminui vaikams, sergantiems cerebriniu paralyžiumi ir turintiems gausų seilėtekį. BTX-A pranašesnis savo veiksmingumu, be to, išvengiama nepageidaujamo anticholinerginio poveikio [107].

Kiti neurologiniai sutrikimai. BTX yra veiksmingas gydant ir kitus neurologinius sutrikimus – hemifacialinį ir hemimastikatorinį spazmą, akių judesių sutrikimus, tikus, tremorą, mioklonijas, mikčiojimą.

Hemifacialinis spazmas. Tai neurologinis sutrikimas, pasireiškiantis pasikartojančiais akių vokų, nosies, burnos, skruosto, platyžmos ir kitų vienos veido pusės raumenų trūkčiojimais bei sinkinezėmis. Hemifacialinis spazmas dažniausiai atsiranda dėl veidinio nervo spaudimo ar dirginimo, kurį sukelia ties šaknelės išėjimo vieta esanti arterija. Šis sutrikimas kosmetiškai bjauroja ir sukelia akies užmerkimą. Jei chirurginė vaskulinė dekompresija, galinti pašalinti sutrikimą, yra negalima, BTX yra vienintelis veiksmingas simptominis gydymas [108, 109]. Jis leidžiamas į tuos raumenis, kurių susitraukimas yra labiausiai

varginantis. Bendra BTX dozė hemifacialiniam spazmui gydyti yra mažesnė nei Meige sindromo atveju. Pagerėjimas trunka ilgiau nei distoninių susitraukimų metu, t. y. iki 5–6 mėnesių [110]. Pagerėjimas buvo pasiektas 75–95% pacientų [42, 111, 112]. Laikinių nepageidaujamų reiškinių atsiradimas priklauso nuo tam tikrose vietose suleisto toksino dozės. Lagoftalmas gali atsirasti, jei per daug BTX-A suleidžiama į *m. orbicularis oculi*. Suleidimas į skruosto grupės raumenis gali išlyginti nosies-lūpų raukšlę ir sukelti burnos kampo nusvirimą [110].

Hemimastikatorinis spazmas. Hemimastikatorinis spazmas yra retas judesių sutrikimas, atsirandantis dėl neaiškios kilmės trišakio nervo motorinės šakos disfunkcijos. Jo metu atsiranda skausmingas nevalingas vienos pusės kramtymo raumenų susitraukimas. BTX-A injekcijos, EMG kontrolėje atliekamos į kramtymo ir smilkinio raumenis, labai susilpnina šiuos simptomus [113, 114].

Tikai. Tikai yra trumpi pasikartojantys raumenų susitraukimai ar beprasmiškai neartikuliuoti garsai – mirksėjimas, nosies, galvos trūkčiojimas, nosies šniurkščiojimas, krenksėjimas, kosčiojimas, kriuksėjimas ir kt. Antidopaminerginiai vaistai paprastai silpnina motorinius ir vokaličius tikus. Vis dėlto kai kurie pacientai turi distoninio tipo tikus, kurie gali būti skausmingi ir varginantys, sukeltys funkcinį aklumą ar vietinį diskomfortą. BTX-A buvo naudingas motoriniams ir vokaliniams tikams, pasireiškusiems Tureto sindromo metu, gydyti [115, 116, 117]. Visiems pacientams vidutiniškai ar labai sumažėjo tikų intensyvumas, vietinis diskomforto jausmas ir įtampa, jaučiama prieš tiką. Pagerėjimas tęsėsi nuo 2 iki 20 savaičių.

Tremoras. Tremoras yra pats dažniausias judesių sutrikimas. Apie pusę distoniją turinčių pacientų kartu turi ir tremorą [34]. Vienoje esencialinį tremorą tiriančioje studijoje BTX-A buvo leidžiamas į dominantinės rankos riešo fleksorius ir ekstensorius, dėl ko vidutiniškai, bet neabejotinai sumažėjo tremoro amplitudė [118]. Po 4 savaičių 75% pacientų nurodė nežymų ar vidutinį pagerėjimą. Visiems pacientams atsirado nežymus, bet laikinas pirštų silpnumas. Pagerėjimas vidutiniškai truko 10,5 savaitės [34]. BTX-A taip pat buvo naudojamas gomurio mioklonijoms [119], parkinsoniniam tremorui [120], balso tremorui [121, 122] ir retam paveldimo smakro tremorui gydyti [123].

Strabizmas, n. abducens pažeidimas. BTX gali būti alternatyva įprastiniam chirurginiam strabizmo gydymui. Jis leidžiamas tiesiai į išorinius akies raumenis. BTX gali būti naudingas esant ūmiam ar lėtiniam *n. abducens* pažeidimui, atsiradusiam dėl įvairių priežasčių (smegenų traumos, diabeto ar kt.) ir sukeliančiam varginančią diplopiją. Kai BTX suleidžiamas į tos pačios pusės *m. rectus medialis*, sumažėja šio raumens kontrakcija, todėl ūmaus pažeidimo atsistatymo periodu galima normalizuoti binokulinio regėjimo kampą. BTX injekcija į *mm. rectus superior et inferior* yra pati veiksmingiausia lėtiniam *n. abducens* pažeidimui gydyti [124]. Nepageidaujami reiškiniai būna reti ir laikini, gali pasireikšti ptoze ir vertikalia deviacija. BTX terapija susidomėta ir gydant nistagmą, nes iki nebuvo atrasta jokio kito veiksmingo gydymo būdo. BTX-A yra suleidžiamas retrobulbariai. Taigi toksinas pasklinda po eks-

traukulinius raumenis, juos paralyžiuoja ir taip išlaiko akies obuolį neutralioje padėtyje [125, 126].

Gilles ir kt. [127] aprašė pacientą su išreikštu Parkinsono sindromu, kuriam dažnai kartodavosi skausmingos temporomandibulinio sąnario dislokacijos. Pacientui buvo pakartotinai suleista BTX-A į *m. pterygoidens lateralis*. Po 3 injekcijų, atliktų per 9 mėnesius, dislokacijos epizodai nebesikartojė.

Neneurologiniai sutrikimai

BTX naudojamas įvairiems gastrointestinaliniams, urogenitaliniams ir kitiems sutrikimams gydyti. Achalazija, atsirandanti dėl apatinio stemplės sfinkterio atsipalaidavimo sutrikimo rijimo metu, gali būti irgi sėkmingai gydoma BTX injekcijomis [11, 12, 13]. BTX taip pat gali būti taikomas gydant ir simptominių difuzinių stemplės spazmą [128]. Gydymas atliekamas kontroliuojant endoskopu. BTX-A taikomas tiesiosios žarnos spazmo [14, 15, 16] ir išangės įplėšų gydymui [129, 130]. BTX susilpnina tiesiosios žarnos sfinkterį, todėl gerėja veninis nutekėjimas, cirkuliacija ir greičiau gijama. Jis taip pat sėkmingai taikomas šlaplės sfinkteriui [131, 132] ir vaginizmui gydyti [133]. Vis didėja susidomėjimas BTX naudojimu kosmetologijoje, mažinant veido, kaktos raukšles, raukšles apie akis, kontroliuojant antakių linijas ir veido asimetriją [8, 9, 10].

APIBENDRINIMAS

BTX daugiau kaip 20 metų naudojamas neurologiniams ir neneurologiniams sutrikimams gydyti. Jis vis plačiau taikomas būklėms, pasireiškiančioms nenormaliu raumenų susitraukimu ir cholinergine sekrecija, gydyti. BTX poveikis, mažinant raumenų hiperaktyvumą ir spazmus, yra puikus, o galimybė mažinti lydinčią skausmą yra labai reikalinga jų turintiems pacientams.

BTX naudojimas yra paprastas ir saugus. Kartą suleistas BTX greitai pasišalina iš organizmo, tuo tarpu jo efektas tęsiasi keletą mėnesių – tol, kol atsistato cholinerginis perdavimas. Antikūnių formavimasis praktiškai pasitaiko labai retai. Vienas iš autorių (MRM), per 12 metų atlikęs keletą tūkstančių injekcijų, nesusidūrė su tikru imunorezistentiškumu, dėl kurio būtų reikėję didinti dozes ar BTX-A keisti į kitą serotipą. BTX injekcijas turi atlikti gydytojas, išėjęs specialų mokymą. Idealiu atveju jis turėtų mokėti atlikti ENMG. EMG ir/ar elektrinė stimuliacija labai svarbi injekcijos tikslumui. Kadangi ji atliekama ta pačia adata, per kurią sušvirkščiamas vaistas, procedūros laikas nuo to nepailgėja, papildomas diskomfortas nesukeliamas.

Gydymas BTX gerina funkciją ir eiseną, apsaugo nuo raumenų sutrumpėjimo ir deformacijų. Daugelio distonijų atveju BTX yra vienintelis šiuo metu galimas veiksmingas gydymo būdas. Spastiškumo atveju BTX injekcijos leidžia atidėti, supaprastinti ortopedines operacijas, o kartais ir visai jų išvengti.

Gauta:
2004 11 04

Priimta spaudai:
2004 11 21

Literatūra

1. Dunant Y, Estade M, Magistris MR, Safran AB. Botulizmo toksinas: pavojingiausias nuodas. Neurologijos seminarai 2001; 3: 43–7.
2. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 79: 734–9.
3. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL, Dubinsky RM, Friedman JH, Manyam BV, Matsumoto JY, Pullman SL, Rajput AH, Sethi KD, Tanner C. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. Neurology 2001; 56: 1523–8.
4. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. Muscle Nerve 1997; 6: S129–45.
5. Heckmann M, Schaller M, Breit S, Plewig G. Evaluation of therapeutic success of hyperhidrosis therapy. Arch Dermatol 2001; 137: 94.
6. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka KV, Reiners K. Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. Arch Dermatol 1998; 134: 301–4.
7. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ; Botox Hyperhidrosis Clinical Study Group. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2002; 147: 1218–26.
8. Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. Dermatol Surg 1998; 24: 1198–203.
9. Carruthers A, Carruther J. History of the cosmetic use of Botulinum A exotoxin. Dermatol Surg 1998; 24: 1168–70.
10. Hankins CL, Strimling R, Rogers GS. Botulinum A toxin for glabellar wrinkles. Dose and response. Dermatol Surg 1998; 24: 1181–3.
11. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intraspincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. N Engl J Med 1995; 332: 774–8.
12. Anese V, Basciani M, Lombardi G, Caruso N, Perri F, Simone P, Andriulli A. Perendoscopic injection of botulinum toxin is effective in achalasia after failure of myotomy or pneumatic dilation. Gastrointest Endosc 1996; 44: 461–5.
13. Looze DA. Botulinum toxin in the treatment of achalasia. Eur J Neurol 1997; 4: S85–9.
14. Hallan RI, Williams NS, Melling J, Waldron DJ, Womack NR, Morrison JF. Treatment of anismus in intractable constipation with botulinum A toxin. Lancet 1988; 2: 714–7.
15. Joo JS, Agachan F, Wolff B, Nogueras JJ, Wexner SD. Initial North American experience with botulinum toxin type A for treatment of anismus. Dis Colon Rectum 1996; 39: 1107–11.
16. Albanese A, Maria G, Bentivoglio AR, Brisinda G, Cassetta E, Tonali P. Botulinum toxin in the treatment of chronic constipation in Parkinson's disease. Eur J Neurol 1997; 4: S81–3.
17. Brin MF. Botulinum toxin for headache: data and a review. Headache management 2001; 2–4.
18. Doussau F, Humeau Y, Vitiello F, Popoff MR, Poulain B. Analysis of synaptic neurotransmitter release mechanisms using bacterial toxins. J Soc Biol 1999; 193: 457–67.
19. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44: 167–93.
20. Comella CL, Pullan SL. Botulinum toxins in neurological disease. Muscle Nerve 2004; 29: 628–44.

21. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is refrozen or refrigerated for 2 weeks before use. *Neurology* 1997; 48: 249-53.
22. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, Gormley ME, Guyer BM, Heinen F, Holton AF, Matthews D, Molenaers G, Motta F, Garcia Ruiz PJ, Wissel J. Recommendations for use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000; 11: 67-79.
23. Durif F. Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1995; 2: 17-8.
24. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundh H, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 6-12.
25. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 459-62.
26. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, O'Brien C, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-8.
27. Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 640-3.
28. Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M. Botulinum a toxin for spasmodic torticollis: multiple vs single injection points per muscle. *Head Neck* 1992; 14: 33-7.
29. Magistris MR, Safran AB, Dunant Y, Estade M. La toxine botulique. Un nouvel outil thérapeutique. *Med Hyg* 1995; 53: 1897-901.
30. O'Brien CF. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. *Eur J Neurol* 1997; 4: S47-51.
31. Klein AW, Mantell A. Electromyographic guidance in injecting botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1184-6.
32. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743-6.
33. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. *J Neurol* 1999; 246: 265-74.
34. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1186-94.
35. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-7.
36. Kurlan R. Treatment of movement disorders. Treatment of dystonia using botulinum toxin. Philadelphia 1995; 6: 183-233.
37. Colosimo C, Falcou A. Toxine botulinique et traitement des dystonies cranio-cervicales et de l'hémispasme facial: indications, doses et modalités d'administration. *Arch Neurol Psychiatry* 1996; 4: 142-7.
38. Raj PP. Botulinum toxin in the treatment of pain associated with musculoskeletal hyperactivity. *Pain* 1997; 1: 403-16.
39. Tschanz C, Salomon D, Magistris MR. Toxine botulique: une révolution thérapeutique. *Med Hyg* 2003; 61: 854-8.
40. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 951-7.
41. Elston JS. Botulinum toxin treatment of blefarospasm. *Adv Neurol* 1988; 50: 579-81.
42. Soulayrol S, Caperan A, Penot-Ragon C, Beaulieu JP, Gastaut JL. Treatments by local injections of botulinum toxin in neurology. Indications and results. *La Presse Med* 1993; 22: 957-63.
43. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 633-9.
44. Marin C, Marti MJ, Tolosa E, Alvarez R, Montserrat L, Santamaria J. Muscle activity changes in spasmodic torticollis after botulinum toxin treatment. *Eur J Neurol* 1995; 1: 243-7.
45. Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord* 2002; 17: 1288-93.
46. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 2004; 8: S109-15.
47. Blitzer A, Brin MF, Stewart C, Aviv JE, Fahn S. Abductor laryngeal dystonia: a series treated with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1992; 102: 163-7.
48. Murry T, Woodson GE. Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy. *J Voice* 1995; 9: 460-5.
49. Courey MS, Garrett CG, Billante CR, Stone RE, Portell MD, Smith TL, Nettekville JL. Outcomes assessment following treatment of spasmodic dysphonia with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 819-22.
50. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 211-6.
51. Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BI. Accuracy of muscle localization without EMG: implications of limb dystonia. *Neurology* 2002; 58: 805-7.
52. Rivest J, Lees AJ, Marsden CD. Writer's cramp: treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1991; 6: 55-9.
53. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 402-11.
54. Moller E, Werdelin LM, Bakke M, Dalager T, Regeur L. Treatment of perioral dystonia with botulinum toxin in 4 cases of Meige's syndrome. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 544-9.
55. Chutorian AM, Root L. Management of spasticity in children with botulinum A toxin. *Int Pediatr* 1994; 9: 35-43.
56. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 2000; 137: 331-7.
57. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 108-15.
58. Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, Brin MF. Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. New observations. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72: 364-8.
59. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, pla-

- cebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707–12.
60. Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik HH. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 1992; 239: 375–8.
 61. Dykstra DD. Botulinum toxin in the management of bowel and bladder function in spinal cord injury and other neurologic disorders. *Phys Med Rehabil Clin* 2003; 14: 793–804.
 62. Memin B, Pollak P, Hommel M, Perret J. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Rev Neurol* 1992; 148: 212–4.
 63. Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 532–5.
 64. Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, Provinciali L. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 377–84.
 65. Carr LJ, Cosgrove AP, Gringras P, Neville BG. Position paper on the use of botulinum toxin in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 271–3.
 66. Wong V. Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 124–31.
 67. Koman LA, Smith BP, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 11–23.
 68. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymeca I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L, MacLean J, Lin JP, Lynch B, Theologis T, Wendorff J, Eunson P, Cosgrove A. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 666–75.
 69. Boyd R, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 1997; 4: S15–22.
 70. Graham HK, Boyd R. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 1997; 4: S15–22.
 71. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in hemiplegic upper limb: a double blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185–93.
 72. Lamotte D, Thoumie P. Multiple sclerosis and botulinum toxin. *Ann Readapt Med Phys* 2003; 46: 299–302.
 73. Freed GW, Fried KM. Spinal cord injury and use of botulinum toxin in reducing spasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: 901–10.
 74. Bohlega S, Choud P, Jacob PC. Botulinum toxin A in the treatment of lower limb spasticity in hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord* 1995; 10: 399.
 75. Barnes MP. Experience of botulinum toxin in the management of spasticity. *Eur J Neurol* 1997; 4: S33–6.
 76. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, Benecke R, Collin C, Muller F, Ward CD, Neumann C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2402–6.
 77. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 217–21.
 78. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke on head injury. *Clin Rehabil* 2000; 14: 5–13.
 79. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395–400.
 80. Guyer BM. Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain* 1999; 3: 427–31.
 81. Pritchard DW. EMG cranial muscle levels in headache sufferers before and during headache. *Headache* 1989; 29: 103–8.
 82. Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1997; 4: S71–3.
 83. Relja M. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: 1-year follow-up. *Cephalalgia* 2000; 20: 336.
 84. Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004; 251: I/12–4.
 85. Smuts JA. Botulinum toxin type A as prophylactic treatment in chronic tension-type headache. *Headache management* 2001; 6–7.
 86. Padberg M, Bruijin SF, Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24: 675–80.
 87. Schulte-Mattler WJ, Krack P, BoNTTH study group. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004; 109: 110–4.
 88. Mauskop A, Basdeo R. Botulinum toxin A is an effective prophylactic therapy for migraines. *Cephalalgia* 2000; 20: 422.
 89. Silberstein SD. Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1649–54.
 90. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 93–100.
 91. Gobel H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis. *J Neurol* 2004; 251: I/8–11.
 92. Dodick DW. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside. *Headache* 2003; 43: 25.
 93. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24: 838.
 94. Lang AM. Botulinum toxin therapy for myofascial pain disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6: 355–60.
 95. Sycha T, Kranz G, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of rare head and neck pain syndromes: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2004; 251: I/19–30.
 96. Borodic GE, Acquadro MA. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *J Pain* 2002; 3: 21–7.
 97. Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 459–61.
 98. Naver H, Aquilonius SM. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1997; 4: S75–9.
 99. Odderson IR. Hyperhidrosis treated by botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1237–41.
 100. Quinodoz D, Dulguerov P, Cosenday G, Arechalde A, Piletta P. Traitement du syndrome de Frey par la toxine botulinique. *Med Hyg* 1997; 55: 2070–3.

101. Dulguerov P, Marchal F, Lehmann W. Syndrome de Frey: diagnostic, prévention et traitement. *Med Hyg* 1998; 56: 1972-80.
102. Kymizakis DE, Pangalos A, Papadakis CE, Logothetis J, Maroudias NJ, Helidonis ES. The use of botulinum toxin type A in the treatment of Frey and crocodile tears syndromes. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 840-4.
103. Riemann R, Pfenningsdorf S, Reimann E, Naumann M. Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: a case report. *Ophthalmology* 1999; 106: 2322-4.
104. Hofmann RJ. Treatment of Frey's syndrome (gustatory sweating) and 'crocodile tears' (gustatory epiphora) with purified botulinum toxin. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000; 16: 289-91.
105. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 538-40.
106. Naumann M, Jost W. Botulinum toxin treatment of secretory disorders. *Mov Disord* 2004; 19: S137-41.
107. Jongerius PH, Rotteveel JJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Hulst K, van den Hoogen FJ. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 63: 1371-5.
108. Jannetta PJ. Microsurgery of cranial nerve cross-compression. *Clin Neurosurg* 1979; 26: 607-15.
109. Sauvain MO, Magistris MR, Tribolet N. Microvascular decompression of the facial nerve. *Operat Techn Neurosurg* 2001; 3: 127-36.
110. Biglan AW, May M, Bowers RA. Management of facial spasm with Clostridium botulinum toxin, type A (Oculinum). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1407-12.
111. Jedynak CP, Palfi S, Vidailhet M, Kullmann B. Hemifacial spasm treated with botulinum toxin. *Rev Neurol* 1993; 149: 202-6.
112. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1740-7.
113. Kim HJ, Jeon BS, Lee KW. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 2000; 57: 576-80.
114. Teive HA, Piovesan EJ, Germiniani FM, Camarago CH, Sa D, Scola RH, Werneck LC. Hemimasticatory spasm treated with botulinum toxin: case report. *Arch Neurol Psychiatry* 2002; 60: 288-9.
115. Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics associated with Tourette's syndrome. *Neurology* 1993; 43: A310.
116. Salloway S, Stewart CF, Israeli L, Morales X, Rasmussen S, Blitzer A, Brin MF. Botulinum toxin for refractory vocal tics. *Mov Disord* 1996; 11: 746-8.
117. Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 2000; 57: 1190-3.
118. Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996; 11: 250-6.
119. Deuschl G, Toro C, Hallet M. Symptomatic and essential palatal tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 676-8.
120. Trosch RM, Pullman SL. Botulinum toxin A injections for the treatment of hand tremors. *Mov Disord* 1994; 9: 601-9.
121. Hertegard S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 204-9.
122. Warrick P, Dromey C, Irish J, Durkin L. The treatment of essential voice tremor with botulinum toxin A: a longitudinal case report. *J Voice* 2000; 14: 410-21.
123. Gordon K, Cadera W, Hinton G. Successful treatment of hereditary trembling chin with botulinum toxin. *J Child Neurol* 1993; 8: 154-6.
124. Laby DM, Rosenbaum AL. Treatment of chronic sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol* 1994; 31: 405-6.
125. Repka MX, Savino PJ, Reinecke RD. Treatment of acquired nystagmus with botulinum neurotoxin A. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1320-4.
126. Thomas R, Mathai A, Braganza A, Billson F. Periodic alternating nystagmus treated with retrobulbar botulinum toxin and large horizontal muscle recession. *Indian J Ophthalmol* 1996; 44: 170-2.
127. Gilles R, Magistris MR, Hugentobler M, Jaquinet A, Richter M. Treatment of recurrent luxation of the temporomandibular joint with botulinum toxin. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2000; 10: 189-91.
128. Miller LS, Pallela SV, Parkman HP, Schiano TD, Cassidy MJ, Cohen S, Fisher RS. Treatment of chest pain in patients with noncardiac, nonreflux, nonachalasia spastic esophageal motor disorders using botulinum toxin injection into the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1640-6.
129. Jost WH. Ten years' experience with botulin toxin in anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 298-302.
130. Mason PF, Watkins MJ, Hall HS, Hall AW. The management of chronic fissure in-ano with botulinum toxin. *JR Coll Surg Edinb* 1996; 41: 235-8.
131. Jost WH, Merkle W, Muller-Lobeck H. Urethrisms accounting for voiding disorder. *Urology* 1998; 52: 352.
132. Jost WH, Nauman M. Botulinum toxin in neuro-urological disorders. *Mov Disord* 2004; 19: S142-5.
133. Brin MF. Botulinum toxin: new and expanded indications. *Eur J Neurol* 1997; 4: S59-65.

J. Švilpaukaitė, N. Vaičienė, M. R. Magistris

THERAPEUTIC USE OF BOTULINUM TOXIN

Summary

Botulinum toxin (BTX) is an effective treatment of muscle hyperactivity in various disorders by selectively blocking cholinergic transmission. Botulinum neurotoxin is produced by the gram-negative anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. BTX inhibits the release of acetylcholine from presynaptic cholinergic neuromuscular and autonomic nerve endings. It also inhibits transmitter release from cholinergic nerve endings of the autonomic nervous system. Injection of BTX into selected muscles, produces dose-dependent chemical denervation resulting in reduced muscular activity. The muscle is transiently weakened until restoration of the function of the neuromuscular junction, or establishment of new nerve terminals by sprouting. Maximal muscle weakness is obtained some ten days after injection; it lasts 3 months on average. Effect is longer on autonomic terminals, on average 7 months.

In the field of neurology intramuscular injections of BTX are used successfully in disorders such as dystonia, spasticity, and to relieve the pain that may be associated with muscle over activity. Cholinergic chemodenervation is also of benefit in conditions such as hyperhidrosis, drooling of saliva.

Keywords: dystonia, hyperhidrosis, neurotoxin, pain, spasticity.