

# Блефароспазм – поиск новых терапевтических опций.

## Сообщение 2\*

С.Л. Тимербаева

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Современным методом выбора в лечении блефароспазма (БСП), несомненно, являются инъекции препаратов ботулинического токсина (БТ). Высокая эффективность и хороший профиль безопасности ботулинотерапии признаны во всем мире как медицинским сообществом, так и больными.

Тем не менее хорошо известно, что терапевтический эффект БТ широко варьирует не только между больными, но также от одной процедуры введения препарата до другой у одного и того же пациента. Более того, отмечаются некоторые демографические вариации, например возраст старше 64 лет, ассоциирующийся с заметно убывающим эффектом БТ [5]. В подобных случаях и пациент, и врач заинтересованы в появлении новых терапевтических возможностей, способных либо заменить инъекции БТ, либо усилить и продлить их эффективность.

В литературе последних лет описывается ряд инноваций, повышающих эффективность ботулинотерапии. К ним можно отнести сопутствующий прием цинка, а также использование нового препарата ацетил гексапептид-8.

### Цинк

Почему цинк? Известно, что ботулотоксины являются цинкзависимыми металлопротеазами. Присутствие цинка необходимо для

функционирования БТ, в том числе для осуществления одного из его ключевых этапов действия – расщепления дисульфидной связи тяжелой и легкой цепей. Поскольку коммерческие препараты БТ не содержат цинка, персональный статус пациента по данному показателю может быть важной составляющей клинического эффекта ботулинотерапии. Чтобы достичь желаемого результата, уровень цинка и возможность его утилизации в тканях пациента в период проведения инъекции токсина должны быть адекватными. В связи с этим возникает вопрос, может ли доступность цинка быть одним из факторов, ответственных за вариабельность эффекта БТ.

Цинк – один из важнейших микроэлементов, участвующих в обеспечении функционирования нервной и эндокринной систем. Цинк играет важную роль в физиологических процессах организма, а именно: синтезе белков, ферментов, нуклеиновых кислот; копировании генетического материала при делении и росте клеток; функционировании печени и поджелудочной железы; образовании инсулина и процессе кроветворения; поддержании иммунологического статуса; секреции тестостерона и активизации сперматозоидов.

Недостаток цинка наблюдается при алкоголизме, атеросклерозе, циррозе печени, некоторых формах рака. Уровень цинка в крови снижается у больных ревматизмом и артритом. Лечение кортизоном, применение противозачаточных средств также могут приводить к недостатку цинка, что клинически проявля-

\* Сообщение 1 см. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2013. № 3. С. 16–19.

ется утомляемостью, снижением памяти, раздражительностью, частыми инфекциями, аллергическими реакциями. Поскольку цинк входит в состав более 80 типов ферментов организма, его недостаток вызывает целый ряд ферментных нарушений.

В организме человека содержится около 2,2 г цинка, который концентрируется прежде всего в предстательной железе (у мужчин), почках, печени, мышцах. Много цинка в коже и волосах – этим, в частности, объясняют способность цинка улучшать состояние кожи и поддерживать красоту волос.

В клинике показания к применению цинка включают болезни нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, сахарный диабет, поражения опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, остеопороз, артрит, остеоартроз, переломы костей и т.д.), болезни репродуктивной системы (простатит, уретрит, аденома простаты, импотенция, бесплодие, миома, эндометриоз), кожные заболевания (дерматит, псориаз, алопеция), болезни глаз (катаракта). Противопоказания ограничены индивидуальной непереносимостью цинка.

В 2012 г. опубликованы результаты первого двойного слепого плацебоконтролируемого перекрестного пилотного исследования, выполненного J.C. Koshy et al., целью которого было определение возможности влияния приема цинка на эффективность и длительность терапии БТ у пациентов с морщинами лица, БСП и гемиспазмом (ГСП) [5]. Авторы оценивали эффективность трех препаратов БТ (Ботокс, Диспорт, Миоблок) с добавкой цитрата цинка в дозе 50 мг и фермента фитазы 3000 PU, а также глюконата цинка 10 мг или лактулозы в качестве плацебо у 98 пациентов.

Фитазы (мио-инозитол-1,2,3,4,5,6-гексакисфосфат-фосфогидролазы) представляют собой группу ферментов, относящихся к подклассу фосфатаз, осуществляющих высвобождение хотя бы одного фосфат-иона из молекулы фитиновой кислоты. Фитазы способствуют усвоению организмом таких микроэлементов, как цинк, медь, железо и др.

Результаты исследования J.C. Koshy et al. оказались впечатляющими: у 77 пациентов (92%) добавка 50 мг цинка и фитазы привела к увеличению длительности эффекта БТ приблизительно на 30%. При этом 84% пациентов сообщили о субъективном увеличении эффекта БТ, тогда как у пациентов, получавших в качестве плацебо лактулозу или 10 мг глюконата цинка, отсутствовало значимое увеличение длительности или выраженности эффекта. Более того, драматическое влияние добавки цинк/фитаза у некоторых больных сделало исследование, по существу, открытым и даже привело к его более раннему окончанию.

Полученные результаты данного пилотного исследования позволили авторам предположить важную роль добавки цинк/фитаза в увеличении степени и длительности эффекта БТ при лечении пациентов с морщинами лица, БСП и ГСП, потенциально уменьшая число курсов лечения в год, общую дозу БТ на курс лечения и межкурсовую вариабельность у конкретных пациентов. Весьма вероятно, что пациенты, у которых эффект БТ оказался недостаточным, могут оценить преимущество добавки цинка и фитазы.

Несмотря на эти данные, дизайн описанного исследования и полученные результаты вызывают скептицизм у ряда авторитетных специалистов по двигательным расстройствам, что предполагает необходимость проведения дальнейших многоцентровых дозозависимых исследований [2].

В зарубежной печати активно рекламируется комплексный препарат Zytaze, созданный специально в виде уникальной запатентованной комбинации органического цинка и фитазы с целью максимальной абсорбции цинка. Каждая капсула Zytaze содержит 25 мг цинка в виде цитрата и 500 мг фитазы. Рекомендуется принимать по 2 капсулы Zytaze (50 мг цинка) ежедневно в течение 4 дней до инъекции и в день проведения инъекции БТ.

По коммерческим соображениям (высокая стоимость препарата Zytaze) Общество больных БСП в США (Bening Essential Blepharo-

spasm Research Foundation) рекомендует принимать альтернативное средство – пиколинат цинка (Zinc Picolinate).

Пиколинат цинка является наиболее удобной для усвоения лекарственной формой цинка, он доступен пациентам и по своей цене. Предлагаемая схема лечения заключается в приеме 1 таблетки препарата в день (50 мг цинка) между приемами пищи в течение 4 дней до инъекции и в день инъекции БТ. Эффективность применения повышается при диагностированном у пациента микроэлементном дисбалансе с недостаточностью цинка. Препарат не рекомендуется принимать одновременно с селеном, клетчаткой и фитином (содержится во всех зерновых и сое). Данные элементы связывают цинк, делая его недоступным для организма.

О достаточной доказательности эффективности цинк-терапии в сочетании с БТ пока говорить рано, но нельзя не признать, что наметился новый интересный путь усовершенствования ботулинотерапии, который уже сегодня находит свое применение в клинической практике. Возможно, что вскоре комбинация цинка и инъекций БТ станет рутинным методом лечения таких неврологических заболеваний, как БСП и ГСП.

### Ацетил гексапептид-8 (Аргирелин)

Ацетил гексапептид-8 (АН-8) – используемый местно синтетический гексапептид, ингибирующий синапсосомальный ассоциированный белок 25 (SNAP-25), компонент комплекса SNARE (от англ. *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive Factor [NSF] attachment protein receptor*), причем механизм ингибирования аналогичен таковому для БТ типа А [1]. В связи с этим АН-8 (препарат Аргирелин) называют псевдоботоксом. В отличие от БТ Аргирелин лишь замедляет проводимость импульса в нервно-мышечном синапсе и тем самым мягко расслабляет мышцу-мишень. Аргирелин успешно применяется в косметологии для коррекции мимических морщин лица благода-

ря релаксации поверхностных мышц (область лба и наружных углов глаз) без изменения естественной мимики лица [1, 7, 8].

В пилотном двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании изучали безопасность и эффективность ежедневного локального применения 0,005% АН-8 в качестве потенциального нового метода лечения БСП [6]. Из 96 прескринированных пациентов были отобраны 24 больных, получивших минимум три инъекции БТ с интервалами 3 мес.

Эмульсии, содержащие 0,005% АН-8 и плацебо (идентично выглядящий крем без АН-8), находились в контейнерах. До лечения больных оценили по шкалам Jankovic Blepharospasm Rating Scale (JBRS) и Blepharospasm Disability Scale (BDS) [3, 4]. После оценки пациенты получили инъекции БТ по той же схеме, что и ранее: 23 больных – от 25 до 100 ЕД БТ типа А (средняя доза – 51,25 ЕД) и один пациент – 3000 ЕД БТ типа В. Все инъекции были выполнены в пальпебральную порцию круговой мышцы глаза; около 3/4 пациентов также получили инъекции в орбитальную порцию, мышцу гордецов или мышцы, сморщивающие брови. Ни техника, ни паттерн инъекций, ни дозы БТ не были изменены в сравнении с предыдущими курсами лечения.

На следующий день после инъекций БТ пациенты получили местно АН-8 дважды в день в области век в соответствии с инструкцией, включая графическое представление окологлазничной области с четко отмеченными зонами аппликации. Аппликация была стандартизирована и локализовалась только в области век, независимо от вовлечения орбитальной части круговой мышцы глаза или окружающих мышц.

Ежемесячно пациентов оценивали по шкалам JBRS и BDS; в соответствии с предыдущим опытом, ожидаемым эффектом было улучшение после инъекции БТ, сопровождающееся постепенным ухудшением. Пациентов также просили сообщить о субъективном ощущении возврата исходной тяжести состояния. Значимых побочных эффектов лечения

не отмечалось, 4 пациента (2 – активное лечение и 2 – плацебо) отметили легкое раздражение век. Первичным показателем эффекта было время до возврата к исходному состоянию по шкале JBRS, вторичными показателями – изменения оценок по шкалам JBRS и BDS в сравнении с исходными через 3 мес.

В результате лечения отмечалась четкая тенденция к более продолжительному сроку возврата тяжести БСП по шкале JBRS к исходному уровню после инъекции в активной группе лечения в сравнении с плацебо (в среднем 3,7 vs 3,0 мес). Эта тенденция, однако, не достигала уровня статистической значимости.

Треть (4/12) пациентов из группы лечения БТ + АН-8 отмечали значительное увеличение периода достигнутого улучшения (длительность от 3,3 до 7,1 мес), ощущаемое субъективно. При этом через 3 мес между двумя группами лечения не наблюдалось значимых различий тяжести гиперкинеза в оценках по шкалам BDS и JBRS.

Полученные результаты позволили говорить о том, что применяемый локально препарат АН-8 – безопасный метод продления эффекта терапии БТ при БСП.

В данном пилотном исследовании комбинированная терапия БСП в виде добавления АН-8 к основному препарату БТ была безопасной и хорошо переносимой. Отмечалась тенденция к увеличению длительности эффекта инъекций БТ. Включенные пациенты имели широкий спектр тяжести БСП, который осложнил анализ, а использованная концентрация была, вероятно, слишком низкой для достижения значимого результата. Дальней-

шие исследования с использованием более высоких концентраций препарата АН-8 и участием пациентов, не имеющих предшествующего опыта лечения БТ, возможно, позволят получить новые, более доказательные данные об эффективности пролонгирующего действия Аргирелина при проведении ботулинотерапии у пациентов с БСП.

## Заключение

Описанные методики сопутствующего применения цинка и АН-8 – первые, но уже достаточно значимые шаги на пути интенсификации ботулинотерапии таких заболеваний, как БСП и ГСП. Интерес к этим новациям, несомненно, существует, о чем свидетельствует тот факт, что некоторые доктора уже начали применять их на практике.

## Список литературы

1. Blanes-Mira C. et al. // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2002. V. 24. P. 303.
2. Cochen J.L. // *J. Cosmet. Laser Ther.* 2014. V. 16. P. 258.
3. Jankovic J. et al. // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 407.
4. Lindeboom R. et al. // *Mov. Disord.* 1995. V. 10. P. 444.
5. Koshy J.C. et al. // *J. Drugs Dermatol.* 2012. V. 11. P. 513.
6. Lungu C. et al. // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. P. 515.
7. Wang Y. et al. // *J. Cosmet. Laser Ther.* 2013. V. 15. P. 237.
8. Wang Y. et al. // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013. V. 14. P. 147.

