

# Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii

*Are botulinum toxin type A preparations really the same medication?*

*A comparison of three botulinum toxin A formulations in labelled neurological indications*

Jarosław Sławek<sup>1,2</sup>, Halina Car<sup>3</sup>, Marcin Bonikowski<sup>4</sup>, Andrzej Bogucki<sup>5</sup>, Dariusz Koziorowski<sup>6</sup>, Anna Potulska-Chromik<sup>7</sup>, Monika Rudzińska<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha w Gdańsku

<sup>3</sup>Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup>Mazowieckie Centrum Neuropsychiatrii i Rehabilitacji Dzieci i Młodzieży w Zagórzach k. Warszawy

<sup>5</sup>Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

<sup>7</sup>Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

<sup>8</sup>Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 1: 43–64

## Streszczenie

W ostatnim czasie lista klinicznych zastosowań toksyny botulinowej typu A (BTX-A) znacznie się wydłużyła. Substancja ta stała się narzędziem w rękach neurologów, lekarzy rehabilitacji, urologów, proktologów, migrenologów czy kosmetologów. Zwiększyła się także liczba produkowanych preparatów BTX-A. Obecnie na rynku dostępne są preparaty: Botox, Dysport i Xeomin. Mają one podobny mechanizm działania, aczkolwiek różnią się istotnie budową chemiczną, siłą działania, migracją poza miejsce podania, skutecznością i profilem działań niepożądanych. Te odrębności mogą sprawiać trudności w ich zamiennym stosowaniu przez niedoświadczonego lekarza. Rodzą także pytania o ich równowartość ekonomiczną. Autorzy dokonali przeglądu prac i porównali dostępne preparaty w zarejestrowanych w Polsce wskazaniach neurologicznych. Preparaty te powinny być traktowane jako odrębne leki, a ich zastosowanie kliniczne oparte o dane z badań klinicznych dotyczących poszczególnych preparatów.

**Słowa kluczowe:** toksyna botulinowa, dystonia, spastyczność, mózgowie porażenie dziecięce.

## Abstract

Recently, the list of clinical applications of botulinum toxin type A (BTX-A) enlarged. This medication is used not only by neurologists, but also by medical rehabilitation specialists, urologists, proctologists, and migraine and aesthetic medicine specialists. Currently, there are three commercially available BTX-A preparations available: Botox, Dysport and Xeomin. They have similar mechanisms of action but their chemical formulation, clinical potency, migration and diffusion as well as safety profile seem to be different. This may result in problems of bioequivalence, not only clinical but also economic ones. The authors reviewed the available clinical and laboratory studies on neurological indications labelled in Poland. Each BTX-A formulation should be treated as a different medication and used cautiously according to the individual range of dosages established in clinical trials.

**Key words:** botulinum toxin, dystonia, spasticity, cerebral palsy.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jarosław Sławek, Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk, e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Pracę otrzymano: 22.09.2009; przyjęto do druku: 27.11.2009

## Wstęp

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) jest obecna na rynku farmaceutycznym od 20 lat. Pierwszym preparatem zarejestrowanym do leczenia zęza i kurczu powiek, wkrótce potem także dystonii szyjnej, był Botox amerykańskiej firmy Allergan (1989), znany wcześniej pod nazwą Oculinum. Kolejno, w 1991 r. brytyjska firma Porton (potem Speywood) wprowadziła w podobnych wskazaniach preparat Dysport, który następnie został zakupiony przez francuską firmę Ipsen. Rozwój wiedzy na temat immunogenności i związanej z nią wtórnej oporności na leczenie u części chorych leczonych przewlekłe BTX-A był powodem wprowadzenia na rynek przez firmę Elan (obecnie własność firmy Solstice) innego serotypu toksyny (typ B) o nazwie handlowej Myobloc (USA) lub NeuroBloc (Europa). W 2000 r. niemiecka firma Merz wprowadziła na rynek preparat BTX-A pozbawiony białek kompleksujących, o nazwie handlowej Xeomin. W różnych krajach na świecie produkowane są również preparaty BTX-A, które nie są przebadane wg przyjętych dzisiaj w medycynie standardów (np. produkowane i stosowane lokalnie, ale również dystrybuowane do innych krajów preparaty z Chin czy Korei). Obecnie na polskim rynku zarejestrowane są trzy preparaty BTX-A: Botox, Dysport i Xeomin.

Tak dynamiczny rozwój rynku toksyn botulinowych spowodowany jest poznaniem nowych mechanizmów ich działania, a co za tym idzie – nowych wskazań do ich stosowania w praktyce klinicznej. Mechanizmy te obejmują: obniżanie napięcia mięśni prążkowanych (dystonie ogniskowe, segmentalne, połowiczny kurcz twarzy, spastyczność, medycyna estetyczna) i gładkich (achalazja przełyku, szczelina odbytu, pęcherz neurogeny), wpływ na pozazwojowe zakończenia cholinergiczne w gruczołach potowych (nadpotliwość) i ślinowych (nadmierne ślinienie) oraz działanie przeciwbólowe (napięciowe bóle głowy, migrena, ból neuropatyczny).

Tak gwałtowny rozwój wskazań spowodował, że BTX-A stała się narzędziem w rękach nie tylko neurologów, ale także lekarzy innych specjalności. Liczne z wymienionych wskazań nie uzyskały (mimo powszechności stosowania) rejestracji i lek jest używany w systemie tzw. *off-label*. W niektórych zarejestrowanych wskazaniach toksyny używa się w innych niż zarejestrowane grupach mięśniowych bądź w innych, zwykle większych, dawkach (np. mózgowie porażenie dziecięce). To szerokie stosowanie leku oraz pojawienie się różnych preparatów

BTX-A na rynku wywołało dyskusję na temat różnic i podobieństw między nimi oraz sposobów wymiennego ich stosowania. Różnice dotyczą budowy chemicznej (zawartości białek, ilości toksyny w fiole), siły działania w modelu zwierzęcym i w różnych wskazaniach klinicznych, zdolności do dyfuzji z miejsca podania, profilu działań niepożądanych, a w końcu przeliczania dawek przy przechodzeniu z jednego preparatu na drugi oraz – co za tym idzie – kosztów leczenia.

Niebezpieczeństwo rodzi także pojawienie się BTX-A produkowanej lokalnie w różnych krajach. Dla przykładu, na opakowaniu toksyny chińskiej CNBTX-A (Nanfeng) (niezarejestrowana oficjalnie w żadnym kraju) dawkę określono na 55 j. – w rzeczywistości siła działania leku zawartego w jednej ampule tego leku równa jest sile działania 243 j. leku zawartego w ampule preparatu Botox, co może być przyczyną poważnych w skutkach pomyłek [1].

Wszystko to stało się przyczyną, dla której autorzy niniejszej publikacji postanowili w sposób systematyczny przyrzeć się dostępnym preparatom BTX-A pod kątem różnic między nimi zarówno na poziomie laboratoryjnym, jak i klinicznym. Przegląd przeprowadzono na podstawie analizy badań klinicznych, szczególnie tych, które były podstawą rejestracji w danym wskazaniu bądź odnosiły się do porównań poszczególnych preparatów w badaniach laboratoryjnych i klinicznych, a także najważniejszych artykułów przeglądowych na ten temat dzięki danym dostępnym w bazie PubMed/Medline.

## Porównanie preparatów pod względem budowy chemicznej oraz siły działania i dyfuzji w modelach zwierzęcych

Wszystkie dotychczas zarejestrowane preparaty BTX-A są lekami biologicznymi. Istotne różnice dotyczące ich struktury i wielkości cząsteczki, parametrów farmakokinetycznych, np. migracji poza miejsce podania, a także bezpieczeństwa stosowania i efektywności wskazują, że nie są one równoważne.

### Budowa preparatów

Naturalnie występująca toksyna typu A zawiera białko toksyny BTX-A (polipeptyd o znanej sekwencji aminokwasów), które ma budowę dwułańcuchową – łańcuch lekki (ok. 50 kD) połączony z ciężkim (ok. 100 kD) pojedynczym wiązaniem dwusiarczko-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2153239>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2153239>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)