

BOTULISMITOKSIINI KASUTAMINE PEAVALU KORRAL

Botulismitoksiini (BT) blokeerib atsetüülkoliini vabanemist presünaptilisest närvilõpmest, tekitades sellega lihaskõõgastuse. Pärast seda, kui BT kiideti nii Ameerikas kui ka Euroopas heaks blefarospasmi raviks, hakati avaldama ka tõendeid selle kohta, et BT-süstetega ravitud patsiendid kaebasid vähem peavalu (1).

BT analgeetiliseks toimeks peetaksegi üldiselt lihaskõõgastust. Loogiliselt võttes oleks BT seega tõhus just lihasingetega seotud valude leevendamiseks. Uuringute tulemused on aga vastuolulised ning hiljutine metaanalüüs näitab, et enamik juhuslikustatud topeltpimedaid platseboga kontrollitud uuringuid ei kinnita väidet, et BT vähendab kroonilise või episoodilise pingetüüpi peavalu korral valupäevade arvu (2).

Kuna BT-süste järel leeveneb valu kiiremini, kui tekib lihaskõõgastus, ning valuvastane toime jääb kestma ka siis, kui süste-eelne lihaskõõgastus taastub, on tekkinud kahtlus, et BT valu leevendav toime pole seotud lihaskõõgastuse vähenemisega (3). Valu leevenemist märgitakse ka lihaskõõgastuse puudumise korral ning seda uurides on leitud, et BT takistab lisaks atsetüülkoliinile ka teiste virgatsainete ja põletikumediaatorite nagu substants P, bradükiniini, kaltsitoniinigeeniga seotud peptiidi (CGRP) ja glutamaadi vabanemist aferentsetest närvilõpmetest (4). Nimetatud toime on perifeerne. Arvestades seda, et kesknärvisüsteemi sensitiseerimine tekib pidevast nootsitseptiivseid närvikiude aktiveerivast sisendist, kahandab perifeersete signaalide vähenemine kaudseltselt tsentraalset sensitiseerimist (5). Kesknärvisüsteemi jõuab toksiin retrograadse aksonaalse transpordi kaudu ja surub seljaajus alla nootsitseptiivse neuronid aktiveerimisele.

USAs ja Euroopas on praeguseks heaks kiidetud onabotulismitoksiin A kroonilise migreeni profülaktikaks (mitte BT üldiselt, vaid ainult eelnimetatu, s.o Botox). Episoodilise migreeni korral pole BT-l toimet leitud. Põhja-Ameerika ja Euroopa III faasi uuringud PREEMPT 1 ja 2 näitasid, et võrreldes platseeboraviga vähenes kroonilise migreeniga patsientidel Botox-raviga migreeniatakkide arv (6, 7). Kuna kroonilise migreeni tekkes on olulised nii perifeersed kui ka tsentraalsed mehhanismid, on patsientide ravivastus ning ravi kestus erinevad. Mõju on parem neil, kellel perifeerne valustiimul ei pärine valu-likest kraniofatsiaalsetest lihastest, vaid muudest ekstrakraniaalsetest sisenditest. Seetõttu polegi kroonilise migreeni korral ravi eesmärk süstida onabotulismitoksiini lihasesse, vaid pigem neurovaskulaarsetesse koljustruktuuridesse. Ekstramuskulaarne süstimine vähendab ka vajamineva toksiini doosi, mis on soovituslikult kokku 155 ühikut. 12nädalase intervalliga süstitakse 5 ühikut Botoxit mõlema kehapoole 31 kindlaksmääratud punkti, mille lähedal asuvad perifeersed sensoorsed närvilõpmed (otsmikul, oimupiirkonnas, kuklal ning õlavöötmes) (3).

BTd on testitud ka teiste peavalude raviks. Episoodilise kobarpeavalu korral oli valuga samasse poolde perikraniaalsetesse lihastesse süstimine ebaefektiivne, kuid kroonilise kobarpeavalu esinemisel tekkinud positiivset toimet peab edaspidi kontrollima suuremates juhuslikustatud kontrollitud uuringutes (8).

Sarnaselt kroonilise migreeniga on ka kolmiknärvineuralgia ravitav BTga. Positiivset efekti kirjeldasid kõik ülevaateuuringus kokku võetud tööd (3). BT süstitakse subkutaanselt valu vallandavatesse punktidesse. Toime saabub 1–2 nädalaga ning juba ühekordsel süstimisel võib mõju olla püsiv (9). Samas puudub aga praegu suurema patsientide arvuga

juhuslikustatud topeltpime uuring, mis aitaks leida optimaalse doosi, korduva süstimise näidustuse ning terapeutilise toime kestuse (3, 10). Mõju on kirjeldatud ka kuklanärvineuralgia korral, kuid siin on ka toimet mittenäitavaid uuringuid ja ravitavate rühmad on olnud liiga väikesed, et võtta BT ravisoovitustesse (3).

Kokkuvõttes on piisavalt tõendeid botulismitoksiini analgeetilise toime kohta kroonilise migreeni ning kolmiknärvineuralgia, kuid mitte pingetüüpi peavalu ravis. Teiste valude ravitoime üle otsustamisel peab veel ootama meetoodiliselt paremini korraldatud uuringuid.

KIRJANDUS

1. Finkel AG. Botulinum toxin and the treatment of headache: A clinical review. *Toxicon* 2015;107:114–9.
2. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1736–45.
3. Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, Pavone F. Botulinum toxin type A as a therapeutic agent against headache and related disorders. *Toxins* 2015;7:3818–44.
4. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of chronic migraine with focus on botulinum neurotoxins. *Toxins* 2015;7:2615–28.
5. Goorah R, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1003–13.
6. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793–803.
7. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804–14.
8. Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: An open study. *J. Headache Pain* 2007;8:236–41.
9. Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: Preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:47–50.
10. Hu Y, Guan X, Fan L, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain* 2013;14:72.



Liis Sabre, Mark Braschinsky – TÜ Kliinikumi närvikliinik