



Leczenie spastyczności poudarowej z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A. Przegląd badań klinicznych

*Treatment of post-stroke spasticity with botulinum toxin type A.
A review of clinical trials*

JACEK ZABORSKI, WOJCIECH WICHA

Z II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. *Cel.* Przedstawiono kilka badań nad zastosowaniem toksyny botulinowej w stanach poudarowych. *Poglądy.* Analiza obejmuje 10 badań (9 z nich stanowiły badania z doborem losowym i grupą kontrolną) na temat stosowania toksyny botulinowej (BTX-A) u chorych po udarze. Poziom homogenności grupy pacjentów w odniesieniu do rozpoznania, jak i ich porównywalności pod względem rokowania czynnościowego oraz innych źródeł tendencyjności były niezadowalające. Efektywność leczenia BTX-A nie może być zdecydowanie pokazana w odniesieniu do poprawy zdolności czynnościowych. Do oceny BTX-A konieczne są większe badania kontrolowane w celu stwierdzenia BTX-A, ze specjalnym.

SUMMARY. *Aim.* To review several studies on botulinum toxin in the treatment of post-stroke patients. *Review.* Ten studies (out of which 9 were randomised controlled trials) on botulinum toxin type A (BTX-A) treatment in post-stroke patients were analysed. Both homogeneity of the patient group in terms of the diagnosis and the patients' comparability in terms of their functional prognosis and other sources of bias were generally unsatisfactory. BTX-A treatment effectiveness could not be convincingly demonstrated as regards improvement of functional abilities. Larger-scale controlled studies are needed to assess BTX-A, and special attention should be paid to individual goal assessment, duration of functional benefits, co-treatment, side effects, and cost effectiveness.

Słowa kluczowe: spasticity / post-stroke patients / botulinum toxin

Key words: spastyczność / pacjenci po udarze / botulina

Spastyczność jest charakterystycznym składnikiem uszkodzenia górnego neuronu ruchowego zaburzającym proces rehabilitacji. Zazwyczaj określa się ją jako zależny od prędkości ruchu biernego wzrost oporu mięśni, spowodowany brakiem hamowania zarówno tonicznych, jak i fazowych odruchów rozciągających. Dodatkowo spastyczność charakteryzuje opóźnienie lub przerwanie właściwej koordynacji i synergii grup mięśniowych oraz pojawienie się czynności spontanicznej, która nawet w wyniku nie-

wielkiego pobudzenia powoduje gwałtowny skurcz wielu grup mięśniowych [1, 2].

Spastyczność w znacznym stopniu zaburza proces poprawy funkcjonalnej u pacjentów po przebytym udarze mózgu. W okresie późniejszym może prowadzić do wystąpienia wtórnych powikłań, takich jak: sztywność mięśniowa będąca skutkiem zwłóknienia, ból i przykurcze. Dlatego też właściwe postępowanie ze spastycznością nadal pozostaje wyzwaniem w procesie usprawniania pacjentów po przebytym udarze mózgu.

Istnieje wiele możliwości terapeutycznych, które mogą znaleźć zastosowanie u tej grupy pacjentów [2].

Należą do nich:

- metody fizjo- i fizykoterapeutyczne (np. stosowanie zimna, elektrostymulacja, właściwie dobrane ćwiczenia),
- podanie działających ogólnoustrojowo leków zmniejszających napięcie mięśniowe (np. benzodiazepiny, tinazidina, baklofen),
- leczenie operacyjne (wydłużanie lub przecięcie ścięgien, neurotomia i rizotomia przednia),
- miejscowe leczenie spastyczności (z zastosowaniem etanolu, fenolu lub toksyny botulinowej – BTX).

Wydaje się, że metodą postępowania, które spełnia większość pokładanych w niej nadziei jest leczenie spastyczności z zastosowaniem leków działających miejscowo. Postępowanie takie pozwala na w miarę precyzyjne zmniejszenie spastyczności (podawanie leku do ściśle określonych grup mięśniowych) i dokładne dawkowanie leku oraz pozwala przewidzieć skutki funkcjonalne. Leczenie takie jest również wolne od ogólnoustrojowych działań niepożądanych, czas działania leku w większości przypadków jest możliwy do przewidzenia, a efekty działania odwracalne [3, 4].

Tradycyjnie od połowy lat sześćdziesiątych, w miejscowym leczeniu wzmożonego napięcia mięśniowego podawano fenol lub etanol. W ostatniej dekadzie leki te, ze względu na występujące, choć rzadko, działania niepożądane, ustąpiły miejsca toksynie botulinowej [4, 5].

Co do tego, że toksyna botulinowa w sposób istotny zmniejsza napięcie mięśniowe nie ma obecnie wątpliwości. Jednakże, pozostaje otwarte pytanie: czy samo zmniejszenie spastyczności z zastosowaniem BTX u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu jest dostatecznym powodem takiego leczenia i czy przynosi im dostatecznie dużo korzyści [2, 6]?

By móc odpowiedzieć na to pytanie dokonano analizy wybranych badań klinicz-

nych, w których stosowano BTX u pacjentów poudarowych. Poddając ocenie przeprowadzone badania zwracano szczególną uwagę na: metodologię badania (badanie obserwacyjne czy też z losowym doбором pacjentów), czy było kontrolowane przy użyciu placebo, na liczebność grup uczestniczących w badaniu, czas obserwacji oraz metodę oceny, jak i na pierwszoplanowe punkty końcowe badania. Bardzo istotne wydaje się również zwrócenie uwagi na parametry, przy pomocy których dokonywano pomiaru skuteczności leczenia (konieczność oceny czynnościowej) oraz czy zawarta jest również ocena wpływu terapii na jakość życia chorych.

Obecnie uważa się, że rekomendacji mogą podlegać jedynie te sposoby leczenia, które mają udokumentowaną skuteczność w co najmniej dwóch odpowiednio licznych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z losowym doбором u pacjentów i kontrolą placebo oraz wystarczająco długim okresem obserwacji i właściwie dobranymi pierwszoplanowymi punktami oceny.

Wyniki takich badań, poddanych analizie statystycznej (zazwyczaj metodą ITT – *intention to treat*, czyli analizie wszystkich włączonych do badania, bez względu na dalszy jego przebieg) charakteryzują się odpowiednio niskim błędem alfa, co oznacza, że ich wyniki można uogólniać na populację generalną.

ANALIZA BADAŃ KLINICZNYCH Z UŻYCIEM TOKSYNY BOTULINOWEJ

W analizowanych badaniach klinicznych, które przeprowadzono u pacjentów poudarowych leczonych BTX nie było takich, w trakcie których podawano jednocześnie w kończynę górną i dolną. Było to wynikiem wyboru odmiennych punktów końcowych poszczególnych badań, jak i innej metodologii oceny. Charakterystykę poszczególnych badań poddanych analizie [3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14] przedstawiono w tabl.

Tablica 1. Badania kliniczne z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności poudarowej

Autor	Typ badania /miejsce podania	Liczebność grupy	Czas trwania	Analiza ITT	Oceniane parametry	Wpływ na jakość życia	Wnioski z badania
Simpson 1996	RCT/kg	37	16 tyg.	nie	MAS, Fugl-Meyer, siła uścisku	nie badano	Zmniejszenie spastyczności, niewielka poprawa czynnościowa
Hesse 1998	RCT/kg	24	12 tyg.	nie	MAS	nie badano	Zmniejszenie spastyczności, poprawa czynnościowa. Lepsza opieka nad chorym
Bakheit 2000	RCT/kg	83	16 tyg.	tak	MAS AROM/PROM	nie badano	Zmniejszenie spastyczności, niewielka poprawa czynnościowa
Bakheit 2001	RCT/kg	59	16 tyg.	nie	MAS, AROM/PROM	poprawa	Zmniejszenie spastyczności, brak poprawy czynnościowej
Smith 2000	RCT/kg	19	12 tyg.	nie	MAS, PROM	nie badano	Zmniejszenie spastyczności, poprawa czynnościowa. Poprawa chodu
Lagalla 2000	CCT/kg	34	2 lata	nie	AROM, PROM, MAS	nie badano	Zmniejszenie spastyczności, poprawa czynnościowa. Lepsza opieka nad chorym
Burbaud 1996	RCT/kd	23	12 tyg.	nie	MAS, PROM, czas chodu	nie badano	Poprawa chodu, zmniejszenie spastyczności
Childers 1996	RCT/kd	12	12 tyg.	nie	Fugl-Meyer, MAS, AROM, czas 50 kroków	nie badano	Brak istotnej poprawy czynnościowej
Reiter 1998	RCT/kd	18	12 tyg.	tak	PROM, MAS, VAS	poprawa	Poprawa czynnościowa. Lepsza opieka nad chorym
Pittock 2003	RCT/kd	234	12 tyg.	tak	MAS, dystans przejścia w ciągu 2 min.	poprawa	Brak istotnej poprawy czynnościowej, zmniejszenie bólu, zmniejszenie konieczności korzystania z pomocy przy chodzeniu, poprawa chodu

RCT – badanie kliniczne z losowym doбором chorych; CCT – badanie obserwacyjne, AROM – zakres ruchu czynnego; PROM – zakres ruchu biernego; MAS – zmodyfikowana skala Ashwortha, kd – kończyna dolna, kg – kończyna górna, VAS – analogowa skala wzrokowa (visual analogue scale)

Do analizy włączono badania przeprowadzone w latach dziewięćdziesiątych zgodnie z przyjętą obecnie metodologią badań klinicznych (badania z losowym doбором chorych i kontrolą placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby). Jedyne w trzech z nich liczebność grupy badanej była większa: 83 [7], 59 [8] i 234 [11]. Te trzy badania mogą w chwili obecnej stanowić

podstawę do ewentualnych zaleceń w sprawie leczenia pacjentów z toksyną botulinową w przypadkach spastyczności poudarowej. Inne badania, ze względu na różnorodne metody leczenia, jak i małą liczebność (przeważnie kilkunastu pacjentów), nie stanowią istotnego dowodu naukowego, na którym można by się opierać w przypadku tworzenia zaleceń terapeutycznych. Istotnym mankamentem

większości z przeprowadzonych prób klinicznych jest brak oceny wpływu leczenia na jakość życia, jak i to, że tylko w dwóch oceniano poprawę opieki nad chorym (bardzo istotny parametr u pacjentów poudarowych).

We wszystkich przeprowadzonych badaniach obserwowano zmniejszenie napięcia mięśniowego, poprawę ruchomości biernej, co jednakże w większości przypadków nie przekładało się na poprawę funkcjonalną.

WNIOSKI WYPŁYWAJĄCE Z ANALIZY PRZEPROWADZONYCH BADAŃ

1. Nie ma jednoznacznych wskazań do leczenia spastyczności poudarowej toksyną botulinową.
2. Obserwowano istotne zmniejszenie napięcia mięśniowego i zwiększenie zakresu ruchów biernych zarówno w kończynie górnej jak i dolnej.
3. Wielkość poprawy, jak i czas jej trwania były tylko częściowo zależne od dawki leku i miejsca podania (brak istotności statystycznej, obserwowano jedynie trend).
4. W większości przypadków nie obserwowano wpływu na poprawę czynnościową lub jej wpływ był nieznaczny.

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone badania nie dają jednoznacznej odpowiedzi na wszystkie pytania, z którymi spotykamy się w codziennej praktyce klinicznej. Nadal pozostaje wiele wątpliwości. Ze względu na liczebność potencjalnych chorych (pacjenci po udarze mózgu) konieczne wydaje się prowadzenia dalszych obserwacji klinicznych w maksymalnie standaryzowanych warunkach, co umożliwiłoby porównywalność obserwacji (duże badania wielośrodkowe).

Ze względu na brak jednoznacznych korzyści, które osiąga pacjent z tego typu leczenia, konieczna jest maksymalna indywidualizacja leczenia. Zanim rozpoczniemy leczenie

nie konieczne jest przedyskutowanie z chorym wszystkich aspektów terapii, a w szczególności ustalenie celów leczenia tak, by były one realistyczne i możliwe do osiągnięcia. Konieczne jest również wcześniejsze ustalenie metod weryfikujących skuteczność prowadzonej terapii. Bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na występowanie ewentualnych działań niepożądanych, poprawy funkcjonalnej i jakości życia chorego, jak również uprzednie ustalenie narzędzi do oceny skuteczności.

PIŚMIENNICTWO

1. Rosseaux M, Launay MJ, Kozłowski O. Post stroke hemiplegia: interest of botulinum toxin injections in upper limb. *Ann Readapt Med Phys* 2003; 46: 286.
2. Barnes MP. Experience of botulinum toxin in the management of spasticity. *Eur J Neurol* 1997; 4: 33.
3. Childers MK, Stacy M, Cooke DL, Stonnington HH. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehab* 1996; 75: 462.
4. Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, i wsp. Poststroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehab* 2000; 79: 377.
5. Mc Guire JR. Effective use of chemodenervation and chemical neurolysis in the management of post stroke spasticity. *Top Stroke Rehab* 2001; 8: 47.
6. Yelnik AP, Bonan IV. Post stroke hemiplegia: lower limb benefit from botulinum toxin (review). *Ann Readapt Med Phys* 2003; 46: 281.
7. Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, i wsp. A randomized, double blind, placebo controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2402.
8. Bakheit AMO, Pittock S, Moore AP, Wurker M, i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559.

9. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, i wsp. A randomized, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 265.
10. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double blind placebo-controlled trial. *Clin Rehab* 1998; 12: 381.
11. Pittcock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, i wsp. A double blind randomized placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 289.
12. 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 Rehab* 1998; 79: 532.
13. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, i wsp. Botulinum toxin A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306.
14. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehab* 2000; 14: 5.

*Adres: Dr Jacek Zaborski, II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: zaborski@ipin.edu.pl*