



Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze mózgu

Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity following cerebral stroke

JAROSŁAW SŁAWEK¹, ANDRZEJ BOGUCKI²

- Z: 1. Oddziału Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej w Gdańsku
2. Oddziału Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierz

STRESZCZENIE. *Cel.* Przedstawienie wyników podawania toksyny botulinowej typu A (BTX-A) w spastyczności kończyn górnych po udarze mózgu. **Poglądy.** BTX-A jest wartościowym narzędziem w leczeniu spastyczności wywołanej mózgowym porażeniem dziecięcym, urazami mózgu i udarem. Od pierwszej pracy na ten temat (1989) przeprowadzono wiele otwartych badań klinicznych bez placebo, które potwierdzają skuteczność BTX-A w zmniejszaniu napięcia mięśniowego, łagodzeniu związanego z nim bólu i skurczów mięśniowych, zwiększaniu zakresu ruchów biernych, poprawie czynności związanych z higieną osobistą i ubieraniem oraz, wg niektórych badań, w poprawie funkcji kończyny górnej. Jednakże, opublikowane dotychczas badania z grupą kontrolną z placebo nie wykazały żadnego wpływu zastrzyków z BTX-A na złożoną czynność kończyny górnej. Może to wynikać ze zbyt ścisłych protokołów badań, niedostatecznej czułości punktów końcowych lub zbyt późnego włączenia do badań (ryzyko przykurczów mięśniowych). W artykule przedstawiono również cele leczenia, charakterystykę modelowego przypadku, typowe wzorce spastyczności z wyszczególnieniem objętych nimi mięśni, zakresy dawek leku, sposoby modyfikacji dawek i technikę wstrzykiwania leku pod kontrolą EMG.

SUMMARY. *Aim.* Botulinum toxin type A (BTX-A) application in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb was presented. **Review.** BTX-A is a valuable tool in the treatment of spasticity due to cerebral palsy, cerebral injuries and stroke. Since the first publication in 1989 many open-label uncontrolled trials have evidenced BTX-A efficacy in decreasing muscle tone, associated pain and muscle spasms, increasing the passive range of motions, facilitating the hygiene, dressing, and in some studies also improving the upper limb function. However, placebo-controlled studies published so far have not revealed any clear impact of BTX-A injections on the complex functions of the upper limb. This may result from too strict protocols, insufficient sensitivity of outcome measures, or too late recruitment to the study (the risk of contractions). The treatment goals, best candidate characteristics, common patterns of spasticity with muscles involved, dose ranges, dose modifiers and the technique of injection under EMG guidance are discussed in the article.

Słowa kluczowe: spastycy / toksyna botulinowa / kończyna górna

Key words: spasticity / botulinum toxin / upper limb

Udar mózgu należy do najczęstszych chorób neurologicznych, a w Polsce szacuje się, że roczna zapadalność na udar wynosi

60 000 nowych przypadków [1]. Obraz kliniczny udaru u większości chorych odpowiada definicji tzw. zespołu uszkodzenia górnego

motoneuronu z obecnością niedowładu, wygórowanych odruchów, objawów patologicznych (jak np. objaw Babińskiego) oraz spastyczności. Niedowład zazwyczaj ma charakter połowiczny, w zakresie kończyny dolnej chorzy szybciej odzyskują sprawność pozwalającą im na stanie i/lub chodzenie. Jedynie ok. 5% chorych po udarze mózgu odzyskuje pełną sprawność kończyny górnej, a perspektywy poprawy są największe w pierwszych 3 miesiącach od zachorowania [2]. W wielu przypadkach oprócz niedowładu wzmożone napięcie mięśniowe stanowi główny problem w codziennym życiu chorego i rehabilitacji. Spastyczność jest dziś w zasadzie jedynym objawem zespołu górnego motoneuronu, poddającym się leczeniu farmakologicznemu. Leki doustne (tetracepam, tizanidyna, baklofen) są niestety mało skuteczne, mają liczne objawy uboczne i działają w sposób uogólniony, także na grupy mięśni, których rozluźnienie nie jest wskazane [3].

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) wprowadzona do leczenia dystonii ogniskowych na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia została po raz pierwszy zastosowana także w leczeniu spastyczności po udarze mózgu w 1989 r. W 1997 r. oficjalnie zarejestrowano ją po raz pierwszy w Irlandii w leczeniu spastyczności w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego [4], natomiast w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w 2000 r. w Szwajcarii. Jej działanie polega na chemicznej denerwacji mięśni poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholino do szczeliny synaptycznej. Doprowadza to do zależnego od dawki obniżenia napięcia mięśniowego. Ważnym aspektem leczenia, oprócz siły działania BTX-A, przewyższającej leki doustne, jest także wybiórczość, tzn. możliwość zmniejszenia napięcia w wybranych grupach mięśni w stopniu zależnym od dawki oraz wysokie bezpieczeństwo leczenia. Leczenie BTX-A może poprawiać funkcję zajętej kończyny, a w przypadku znacznego jej niedowładu, bądź porażenia (gdy niemożliwe jest odzyskanie funkcji) może poprawiać jej

ułożenie, zmniejszać nasilenie bólu i dyskomfortu, ułatwiać jej pielęgnację i codzienne czynności, jak np. ubieranie [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

WZORCE SPASTYCZNOŚCI W KOŃCZYNIE GÓRNEJ A LECZENIE BTX-A

Spastyczność w kończynie górnej u chorych po udarze mózgu zwykle daje obraz przywiedzenia i rotacji wewnętrznej kończyny w stawie ramiennym, zgięcia w stawie łokciowym, pronacji przedramienia i zgięcia nadgarstka i palców. Odpowiedzialne za takie ustawienie mięśnie oraz dawki BTX-A konieczne do ich wyłączenia przedstawiono w tabl. 1 [5, 6, 9, 10, 12, 14]. Spastyczność w obrębie stawu ramiennego i wtórne podwichnięcia mogą być źródłem dotkliwego bólu. Zgięcie w stawie łokciowym i przywiedzenie kończyny górnej utrudniają codzienne czynności (np. ubieranie, mycie), zgięcie w stawie nadgarstkowym może być przyczyną zespołu cieśni nadgarstka, a zgięcie w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych (zaciśnięta dłoń) utrudnia higienę ręki. Znajomość anatomii i funkcji poszczególnych mięśni odpowiedzialnych za opisywane wzorce spastyczności jest niezbędna w planowaniu leczenia za pomocą iniekcji BTX-A. W przypadku spastyczności obejmującej wszystkie, bądź większość grup mięśniowych stosowana ogólna dawka leku może być duża, ale nie powinna przekraczać 300 j preparatu Botox lub 1000–1500 j preparatu Dysport. W przypadku ostrzykiwania mniejszych mięśni należy rozważyć czy dawka powinna być duża (górną zakres dawki, jeżeli chcemy zmniejszyć maksymalnie spastyczność, nie zwracając uwagi na funkcję) czy też dawka niższa, jeżeli chcemy zachować funkcję mięśnia. Inne czynniki modyfikujące dawki BTX-A, to: waga pacjenta, masa mięśnia, nasilenie spastyczności, wyniki poprzednich iniekcji. Planując krótką terapię podawane dawki mogą być wyższe (mniej

Tablica 1. Wzorce spastyczności, najczęściej ostrzykiwane mięśnie i dawki BTX-A

Wzorce spastyczności w kończynie górnej	Zajęte mięśnie	Zakres dawek BTX-A	
		Dysport	Botox
Przywiedzenie i rotacja wewnętrzna w stawie ramiennym	Piersiowy większy	75–150 j	300–500 j
	Najszerszy grzbietu	50–150 j	200–500 j
	Obły większy	25–75 j	100–300 j
Zgięcie w stawie łokciowym	Ramiennie-promieniowy	25–75 j	100–200 j
	Dwugłowy ramienia	50–200 j	300–500 j
	Ramienny	25–75 j	100–200 j
Pronacja przedramienia	Nawrotny czworoboczny	10–50 j	40–200 j
	Nawrotny obły	25–75 j	100–300 j
Zgięcie nadgarstka	Zginacz nadgarstka promieniowy	25–100 j	80–200 j
	Zginacz nadgarstka łokciowy	10–50 j	80–200 j
	Zginacze palców (powierzchniowy i głęboki)		
Zgięcie palców – z wyjątkiem stawów międzypaliczkowych dalszych – wszystkie stawy	Zginacz palców powierzchniowy	40–120 j	80–250 j
	Zginacz palców głęboki	30–100 j	80–250 j
Zgięcie i przywiedzenie kciuka (tzw. kciuk w dłoni)	Przywodziciel kciuka	10–15 j	40–60 j
	Zginacz długi kciuka	30–50 j	30–80 j
	Mięsień kłębu (przeciwstawiacz kciuka)	10–30 j	40–100 j

obawiamy się ryzyka rozwoju wtórnej oporności związanej z powstawaniem przeciwciał), jeżeli ostrzykujemy wiele mięśni, to ogólna dawka będzie większa, ale dawki na poszczególne mięśnie muszą być niższe.

mi doustnymi i rehabilitacją, miała charakter możliwie ogniskowy (lokalny, ograniczony do wybranej grupy mięśni). Największe korzyści mogą odnieść z leczenia chorzy jednocześnie rehabilitowani [17].

KWALIFIKACJA DO PODAWANIA BTX-A

Do leczenia BTX-A kwalifikują się chorzy bez przykurczów i wtórnych utrwalonych zmian w stawach, ścięgnach czy mięśniach. Dlatego istotny jest odpowiedni czas rozpoczęcia leczenia. W wielu badaniach klinicznych stosowano kryterium czasu pozwalające na wykluczenie spontanicznej poprawy, co w efekcie powodowało opóźnienie w podjęciu leczenia. Wydaje się, że w praktyce klinicznej istotne dla podjęcia leczenia BTX-A jest, aby spastyczność przeszkadzała w codziennym życiu (ustalić należy jasny cel leczenia), nie była podatna na leczenie leka-

WSTRZYKNĘCIA POD KONTROLĄ ELEKTROMIOGRAFII (EMG)

W przypadku spastyczności w obrębie dużych mięśni (np. dwugłowy ramienia czy naramienny) do wstrzyknięć BTX-A nie jest konieczne stosowanie elektromiografii. Elektromiografia natomiast jest konieczna przy podawaniu leku do mięśni przedramienia czy ręki. Mięśnie leżą tu w wielu warstwach, są często niewielkich rozmiarów i grubości (łatwość przebicia). W jednym z niedawno publikowanych badań Molloy i wsp. [18] oceniali trafność podania BTX-A do 38 mięśni kończyny górnej bez kontroli EMG, która wyniosła jedynie 37%. Wyniki te pokazują

jak niezbędna jest pomoc EMG podczas podawania leku w obrębie kończyny górnej. Podawanie pod kontrolą EMG jest dziś znacznie ułatwione dzięki zastosowaniu specjalnej igły-elektrody (Myoject), pozwalającej na jednoczesny odbiór aktywności z mięśnia i podanie leku [19]. Stosując EMG można zidentyfikować mięśnie na 2 sposoby: obserwując zapis z mięśnia pod wpływem biernego rozciągania mięśnia (spastyczny mięsień reaguje wyładowaniami), bądź też używając stymulacji elektrycznej mięśnia i obserwując wywołany stymulacją ruch (np. zgięcie nadgarstka czy palców).

SKUTECZNOŚĆ BTX-A W WYBRANYCH PRACACH

Pierwszą próbę zastosowania BTX-A w spastyczności po udarze mózgu zaprezentowali Das i Park w 1989 r. Od tego czasu ukazało się wiele prac otwartych i kilka badań kontrolowanych placebo (patrz tabl. 2). We wszystkich pracach udało się wykazać skuteczność BTX-A, polegającą na obniżeniu napięcia mięśniowego, zwiększeniu zakresu

ruchów biernych, poprawie higieny, ułożenia, obniżeniu bólu i ułatwieniu rehabilitacji, w niektórych próbach otwartych obserwowano także poprawę funkcji ostrzykiwanej kończyny [5, 6, 9, 10, 12, 14]. Wśród autorów prac kontrolowanych, Simpson i wsp. w grupie 39 chorych, którzy otrzymali 3 dawki Botoxu (patrz tabl. 2) i placebo stwierdził znamienne spadki napięcia mięśniowego, mierzonego w skali Ashwortha w ostrzykiwanych grupach mięśni dawką 300 j po 2, 4 i 6 tygodniach od podania. Przy dawkach niższych, tzn. 75 i 150 j, również obserwowano poprawę, ale nie była ona znamieną statystycznie [14]. Podobnie w pracy Bakheit i wsp. [6] na nieco większym materiale 82 chorych, stosując trzy dawki 500 j, 1000 j, 1500 j preparatu Dysport w porównaniu do placebo wykazano znamienne spadki napięcia w skali Ashwortha po 4 tygodniach (w największym stopniu), ale także po 16 tygodniach. Poprawa dotyczyła także zakresu ruchów w stawach, ale nie była ona znamieną statystycznie. Co ciekawe, w tej pracy okazało się, że najlepszą dawką było 1000 j Dysportu. Przy dawce wyższej, tj. 1500 j, obserwowano nadmierne osłabienie mięśni

Tablica 2. Publikacje (tylko prace randomizowane, kontrolowane placebo) na temat zastosowania BTX-A w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu

Autorzy i data publikacji	Liczba chorych	Ostrzykiwane mięśnie	Preparat i dawka
Simpson i wsp. 1996	37	BB, FCR, FCU	Botox 75, 150, 300 j
Hesse i wsp. 1998	24	BB, B, FCU, FCR, FDP, FDS	Dysport 1000 j
Bhakta i wsp. 2000	40	Zginacze stawu łokciowego, nadgarstkowego i palców	Dysport 1000 j
Bakheit i wsp. 2000	82	BB, FDP, FDS, FCR, FCU	Dysport 500, 1000, 1500 j
Smith i wsp. 2000	21	Wybór mięśni zależny od badacza	Dysport – różne dawki – max. 1500 j
Bakheit i wsp. 2001	59	Wybór mięśni zależny od badacza	Dysport 1000 j
Brashear i wsp. 2002	126	FCR, FCU, FDP, FDS (+ mięśnie kciuka – zależnie od opinii badacza)	Botox 200–240 j

BB – m. biceps brachii; B – m. brachialis; FCU – m. flexor carpii ulnaris; FCR – m. flexor carpii radialis; FDP – m. flexor digitorum profundus; FDS – m. flexor digitorum superficialis

i wtórną utratę funkcji. Autorzy wszystkich prac podkreślają całkowite bezpieczeństwo i brak istotnych działań niepożądanych, nawet przy stosowaniu wyższych dawek leku. Niestety niemalże w żadnej z prób kontrolowanych nie udało się wykazać statystycznie znamiennej różnicy w poprawie funkcji. Wyjątkiem było duże badanie Brashear i wsp. [10]. Jednakże krytykowano je za zbyt dowolne i mało precyzyjne ujęcie przez autorów określenia „niesprawność” (*disability*), a efekt poprawy ograniczony był do niewielkiego zakresu funkcji. W naszym własnym, nie publikowanym jeszcze materiale wśród 21 chorych włączonych do badania znamieną poprawę funkcji kończyny górnej obserwowano jedynie u tych chorych, którzy „wyjściowo” mieli zachowaną funkcję ręki, która uległa poprawie po podaniu BTX-A. Natomiast u tych z brakiem funkcji BTX-A zmniejszała napięcie mięśni, zwiększała zakres ruchów biernych, ale praktycznie u żadnego z nich leczenie nie doprowadziło do pojawienia się funkcji złożonych (poza prostymi ruchami w poszczególnych stawach).

Przyczyny braku mierzalnej poprawy mogą wynikać ze zbyt „sztywnych” protokołów, ograniczających zakres ostrzykiwanych mięśni lub stosujących ograniczoną dawkę leku. Simpson i wsp. [14] opisują poprawę funkcjonalną w grupie chorych, która przeszła z badania kontrolowanego do otwartego, w której stosowano bardziej zróżnicowany i uzależniony od potrzeb protokołów wstrzyknięć. Niekorzystną rolę może odgrywać także czynnik czasu (kwalifikacja chorych zbyt późno). Średni czas od udaru do rekrutacji do badania wynosił 37 miesięcy w pracy Simpsona i wsp. [14], 3,1 lat w pracy Bakheit i wsp. [5] i aż 4,6 lat w pracy Brashear i wsp. [10]. Także skale kliniczne stosowane w ocenie efektów podania BTX-A mogą być zbyt mało czułe, aby wykryć istotną statystycznie zmianę. Na pewno do takich skal należą skale „globalne”, jak np. wskaźnik Barthela, skala Rivermead czy *Frenchay Test*. Ciekawe, że subiektywna ocena chorych i obiektywna badaczy nie zawsze idą w parze. W pracy

Bakheit i wsp. [6] chorzy oceniali leczenie BTX-A lepiej niż badacze. Jednakże w takiej ocenie subiektywnej kryje się często pułapka efektu placebo.

Efekt działania BTX-A może być wzmocniony stymulacją elektryczną ostrzykiwanych mięśni [12]. Na pewno leczenie BTX-A nie powinno być jedyną metodą postępowania i najlepsze efekty można osiągnąć stosując kilka metod jednocześnie, np. iniekcje BTX-A, rehabilitację, ortezę, stymulację elektryczną.

PODSUMOWANIE

BTX-A mimo ograniczeń i wielu jeszcze nierozwiązanych problemów stała się dziś w zasadzie jednym z codziennych narzędzi w leczeniu spastyczności w różnych wskazaniach. Dziś wiemy z pewnością, że BTX-A może poprawić zakres ruchów biernych, ułożenie, ułatwić higienę, zmniejszyć ból i napady skurczów mięśni towarzyszące spastyczności, zmniejszyć nasilenie mimowolnych skurczów i co za tym idzie niebezpiecznych, niekontrolowanych ruchów, ułatwić fizjoterapię. Pewien zawód sprawia ciągle brak efektu funkcjonalnego, ale znaczna spastyczność wymagająca leczenia BTX-A zwykle powiązana jest ze znacznego stopnia niedowładem, na który iniekcje BTX-A nie mają wpływu. Dlatego też w odróżnieniu od dzieci z porażeniem mózgowym (tych w stanie lekkim i umiarkowanym), gdzie BTX-A ewidentnie poprawia funkcję i wpływa na rozwój ruchowy dziecka, u dorosłych efekt ten być może w ogóle nie może być osiągnięty. Inne ograniczenia stosowania BTX-A, to: ograniczony (ogniskowy) charakter poprawy, konieczność powtarzania wstrzyknięć (efekt przemijający), stosunkowo wysoka cena leku, czasochłonny sposób podawania i konieczność dostępu do EMG. Cena leczenia jest relatywnie wysoka, ale wyliczenia porównujące koszt leczenia z i bez użycia BTX-A wskazują na całkowity wyższy koszt w przypadku niestosowania toksyny botulinowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiology of cerebral stroke in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 32 (supl 6): 99.
2. Nakayama H, Jorgensen HS, Raashou AO. Recovery of upper extremity function in stroke patients. Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehab* 1994; 75: 394.
3. Gracies JM, Elovic E, McGuire J. Traditional pharmacological treatments for spasticity: Part I: Local treatments. *Muscle Nerve* 1997; supl 6: S61.
4. Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001; supl 5: 50.
5. Bakheit AMO, 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: 3402.
6. Bakheit AMO, Pittock S, Moore AP. A randomized, double-blind, placebo controlled study of efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559.
7. Bamford JM, Sandercock P, Dennis M. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: methodology, demography, and incident cases of first ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 51: 1373.
8. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 30.
9. 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 randomized double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 217.
10. 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 stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395.
11. Dobkin BH. Botulinum toxin for spasticity after stroke. *N Engl J Med* 2003; 342 (3): 258.
12. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Janhke 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.
13. Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol* 2002; supl 1: 42.
14. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306.
15. 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.
16. Wissel J, Muller J, Dressnandt J, Heinen F, Naumann M, Topka H, Poewe W. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manag* 2000; 20: 44.
17. Radensky PW, Archer JW, Dournaux SF, O'Brien CF. The estimated cost of managing focal spasticity: a physician practice patterns survey. *Neurorehab Neur Rep* 2001; 15: 57.
18. Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BJ. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 2002; 58: 805.
19. O'Brien CF. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. *Muscle Nerve* 1997; supl 6: S176.

*Adres: Dr Jarosław Sławek, Oddział Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego
Kliniki Neurochirurgii Akademii Medycznej,
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel./fax: (58) 3455888, e-mail: jaroslawek@amg.gda.pl*