БОТУЛИНИЧЕСКИЙ НЕЙРОТОКСИН в лечении цервикальной дистонии и спастичности у взрослых

В 2008 г. Американская академия неврологии (AAN) опубликовала рекомендации по использованию ботулинического нейротоксина в лечении спастичности, двигательных расстройств, а также вегетативных нарушений и головной боли. В 2016 г. руководство было обновлено и дополнено.
David M. Simpson et al. в статье «Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache», которая была опубликована в журнале *Neurology* (2016;86:1818-1826), представили обзор обновленных рекомендаций.
Вашему вниманию представлен раздел по использованию ботулинического нейротоксина в лечении цервикальной дистонии и спастичности у взрослых.

Рабочей группой Американской академии неврологии (AAN) был проведен систематический обзор всех исследований, опубликованных после выхода предыдущих рекомендаций, которые были напечатаны в 2008 г. Во внимание принимались только рандомизированные слепые исследования. Данные из нерандомизированных исследований использовались дополнительно для оценки долгосрочных показателей, таких как безопасность. Класс доказательности каждого исследования оценивался незаинтересованным членом группы.

Критериям включения соответствовали 23 статьи по цервикальной дистонии и 86 – по спастичности. Данные обзора приведены в таблице.

Цервикальная дистония

Цервикальная дистония (ЦД) характеризуется непроизвольным сокращением мышц шеи и плечевого пояса, что приводит к вынужденному нефизиологическому положению головы, шеи и плеч и/или движений.

В рекомендациях 2008 г. ботулинические токсины были признаны безопасными и эффективными средствами для лечения ЦД на основании исследования I класса по онаботулинумтоксину А, двух исследований I класса по абоботулинумтоксину А и трех исследований I класса по римаботулинумтоксину В (Simpson et al., 2008). Более того, по данным одного исследования I класса, в котором проводилось сравнение абоботулинумтоксина А с тригексифенидилом, авторами рекомендаций был сделан вывод, что ботулинические токсины, вероятно, эффективнее последнего.

Со времени публикации рекомендаций в 2008 г., в одном контролируемом плацебо исследовании I класса было доказано, что инкоботулинумтоксина А (120 и 240 ЕД) вызывал улучшение на 18 баллов по шкале оценки спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS) в конце 4-й недели лечения (плацебо = -2,2; 120 ЕД = -9,9; 240 ЕД = 210,9; $p < 0,001$) (Comella et al., 2011). Результаты второго исследования II класса, в котором на 4-й неделе сравнивалась эффективность двух различных дозировок инкоботулинумтоксина А (120 и 240 ЕД), продемонстрировали значительное улучшение в обеих группах (Evidente et al., 2013). Это выражалось в уменьшении после каждой инъекции общего количества баллов по шкале TWSTRS, а также по подшкалам тяжести, нарушения функции и боли. Не было существенной разницы между эффективностью двух исследуемых дозировок, однако само исследование не было достаточно усиленным, чтобы продемонстрировать эту разницу. Наиболее частым нежелательным явлением при применении инкоботулинумтоксина А была дисфагия (23,4% при дозировке 240 ЕД и 10,7% – при 120 ЕД).

В ходе другого контролируемого плацебо исследования II класса по онаботулинумтоксину А (25 мг нейротоксин-комплексного протеина на 100 ЕД) было выявлено более выраженное улучшение по шкале тяжести ЦД по сравнению с плацебо (-1,81 и -0,31 балла, $p = 0,012$) и шкале общей оценки (улучшение на 61,7% и 41,6% соответственно, $p = 0,022$). Такие побочные явления, как ринит и связанная с лечением дисфагия чаще возникали в группе приема онаботулинумтоксина А (Charles et al., 2012).

В пяти исследованиях сравнивались различные виды ботулотоксина. В двух исследованиях I класса пациенты с ЦД были рандомизированы в группы приема онаботулинумтоксина А (150-250 ЕД) или римаботулинумтоксина В (10000 ЕД). В ходе

Таблица. Доказательно обоснованные уровни рекомендаций для каждого из ботулотоксинов

Патология	Уровень А[1] Эффективен	Уровень В[2] Вероятно эффективен	Уровень U[3] Недостаточно данных
Цервикальная дистония	Абоботулинумтоксин А Риматоботулинумтоксин В	Онаботулинумтоксин А Инкоботулинумтоксин А	–
Спастичность верхних конечностей[4]	Абоботулинумтоксин А Онаботулинумтоксин А[5] Инкоботулинумтоксин А	Риматоботулинумтоксин В	–
Спастичность нижних конечностей	Онаботулинумтоксин А Абоботулинумтоксин А	–	Инкоботулинумтоксин А Риматоботулинумтоксин В

Примечания: [1] Препарат должен быть назначен. [2] Препарат должен быть рекомендован. [3] Нет достаточно данных для подтверждения или опровержения целесообразности назначения. [4] Есть доказательства уменьшения спастичности, но недостаточно данных для точного определения, насколько улучшается при этом активная функция конечности. [5] Вероятно, эффективнее тизанидина или упражнений для уменьшения спастичности.
Адаптировано согласно David M. Simpson et al., 2016.

исследования не наблюдалось разницы в продолжительности эффекта или улучшении по шкале TWSTRS на 4-й неделе. Дисфагия возникала чаще в группе приема римаботулинумтоксина В в обоих исследованиях (48% и 19% в первом исследовании и 16% и 14,5% во втором) (Comella et al., 2005; Pappert et al., 2008).

В третьем исследовании I класса сравнивалась эффективность онаботулинумтоксина А (70-240 ЕД) и абоботулинумтоксина А (240-720 ЕД). По его окончанию не было выявлено разницы между группами по шкале Tsui на 4-й неделе лечения (средняя разница 0,2 95% ДИ -0,7-1,1) (Odergren et al., 1998). В ходе девятимесячного многоцентрового двойного слепого исследования (II класса) (n = 103 с ЦД) с двумя периодами наблюдения и соотношением дозировок 2,5:1 (абоботулинумтоксин А : онаботулинумтоксин А) не было выявлено разницы между двумя препаратами. Оценка проводилась по среднему изменению по шкалам Tsui, TWSTRS, шкале общего клинического впечатления (CGI), а также количеству побочных эффектов спустя 4 недели после каждой инъекции (Yun et al., 2015).

В другом двойном слепом сравнительном исследовании II класса 46 пациентов были рандомизированы в группы приема онаботулинумтоксина А и абоботулинумтоксина А (соотношение дозировок 1:3). На 4-й неделе не наблюдалось существенной разницы между двумя препаратами, однако к 12 неделе в группе приема онаботулинумтоксина А был отмечен менее выраженный и менее продолжительный эффект по шкале TWSTRS. Это позволяет предположить, что оптимальное соотношение между онаботулинумтоксином А и абоботулинумтоксином А должно быть ниже, чем 1:3 (Rystedt et al., 2015).

В ходе трех длительных проспективных открытых исследований IV класса клиницисты оценивали терапевтический ответ на повторное введение онаботулинумтоксина А (Truong et al., 2010; Brin et al., 2008; Jankovic et al., 2015) и выявили, что результативность от лечения не менялась в течение 2-х лет.

Выводы

Установлена эффективность и безопасность абоботулинумтоксина А (два исследования I класса) и римаботулинумтоксина В (три исследования I класса) для лечения ЦД.

Онаботулинумтоксин А (одно исследование I класса и одно II класса) и инкоботулинумтоксин А (одно более позднее исследование I класса), вероятно, безопасны и эффективны для лечения ЦД. Римаботулинумтоксин В и онаботулинумтоксин А (два сравнительных исследования I класса) не отличаются по эффективности при лечении ЦД.

Абоботулинумтоксин А и онаботулинумтоксин А возможно имеют одинаковую эффективность для лечения ЦД (одно исследование I класса).

Рекомендации

Абоботулинумтоксин А и римаботулинумтоксин В должны быть рекомендованы (*уровень рекомендаций А*), а онаботулинумтоксин А и инкоботулинумтоксин А могут быть рекомендованы (*уровень рекомендаций В*) для лечения ЦД.

Клиническое применение

Ботулотоксины являются препаратами первой линии для лечения ЦД. Несмотря на то, что уровни доказательности могут отличаться для некоторых серотипов и торговых марок. Есть много данных о применении онаботулинумтоксина А и инкоботулинумтоксина А, однако отсутствие исследований I класса обусловило наличие рекомендаций только уровня В. Сравнительные исследования указывают на одинаковую эффективность римаботулинумтоксина В и онаботулинумтоксина А, а также абоботулинумтоксина А и онаботулинумтоксина А для лечения ЦД.

Спастичность у взрослых

В рекомендациях 2008 г. ботулотоксины были признаны эффективными средствами при спастичности верхних конечностей на основании шести исследований I класса по абоботулинумтоксину А, четырех исследований I класса по онаботулинумтоксину А и одному исследованию I класса по римаботулинумтоксину В. Кроме того, в рекомендациях также отмечалась эффективность ботулотоксинов для лечения спастичности нижних конечностей на основании двух исследований I класса по абоботулинумтоксину А и одного I класса – по онаботулинумтоксину А. Результаты исследования продемонстрировали, что ботулотоксины могут снижать мышечный тонус и улучшать пассивную

функцию конечностей (т.е. увеличивать объём движений), а также возможно улучшать активную функцию (одно исследование I класса по абоботулинумтоксину А).

Спастичность верхних конечностей у взрослых

Абоботулинумтоксин А

Было опубликовано четыре новых исследования I класса, в которых абоботулинумтоксин А продемонстрировал существенное уменьшение тонуса верхних конечностей по модифицированной шкале Эшворта (McCrory et al., 2009; Shaw et al., 2011; Rosales et al., 2012; Rosales et al., 2012). В этих исследованиях также оценивались функциональные показатели.

Результаты следования McCrory et al. (2009) не продемонстрировали значительного улучшения качества жизни (QoL), но показали существенную общую пользу. В исследовании Shaw et al. (2011) не наблюдалось значимой разницы между группами в улучшении активной функции согласно тесту ARAT спустя месяц лечения. Однако у пациентов в группе приема абоботулинумтоксина А произошло улучшение мышечной функции на третьем месяце лечения согласно индексу Мотрисайти (среднее изменение 3,5; 95% ДИ 0,1-6,8). В исследовании Rosales et al. (2012) не было выявлено разницы в функциональных показателях. Результаты четвертого, более позднего, исследования Rosales et al. (2012) показали, что среди пациентов, которым вводили 1000 ЕД абоботулинумтоксина А, было большее количество ответивших на терапию (улучшение основной выбранной функции на более чем один пункт по шкале самооценки потери работоспособности) по сравнению с группами, которым вводили 500 ЕД или плацебо (62% при 1000 ЕД, p = 0,0018; 50% при 500 ЕД, p = 0,1279; 39,2% при приёме плацебо). У пациентов, которым вводили большую дозировку ботулотоксина, также наблюдалось улучшение активного разгибания локтя, запястья и пальцев.

В пятом исследовании I класса (Lam et al., 2012) внимание уделялось в основном количеству нагрузки на лиц, осуществляющих уход за больными. Так, 67% ухаживающих за пациентами, которым вводили абоботулинумтоксин А, отмечали снижение бремени ухода за больным на ≥ 4 пункта по шкале бремени ухода по сравнению с 20% лиц, ухаживающих за больными, которым вводили физраствор (p = 0,001).

Онаботулинумтоксин А

Результаты четырех исследований (Simpson et al., 2009; Kaji et al., 2010; Marciniak et al., 2012; Jahangir et al., 2007) по применению онаботулинумтоксина А (три исследования I класса и одно II класса) продемонстрировали его эффективность для уменьшения мышечного тонуса при спастичности верхних конечностей. Улучшение по шкале оценки инвалидности (DAS) отмечали лишь пациенты, выбравшие основной функциональной целью улучшение позиции руки или одевание. В исследовании Marciniak et al. (2012), включавшее 21 участника, не было продемонстрировано существенного влияния онаботулинумтоксина А на функциональные показатели (I класс). Однако препарат хорошо переносился, а уровень побочных явлений не отличался от группы плацебо.

В другом проспективном, двойном слепом исследовании I класса пациентов рандомизировали на две группы: прием онаботулинумтоксина А в комплексе со стандартным уходом или плацебо в комплексе со стандартным уходом. Первичным критерием оценки в данном случае было улучшение выбранных функций. В ходе исследования не было выявлено разницы между группами в улучшении активных функции. Улучшение указанных пассивных функций при введении онаботулинумтоксина А наблюдалось на 24-й, но не 12-й или 52-й неделях (Ward et al., 2014).

Инкоботулинумтоксин А

Результаты двух новых исследований I класса, проведенных Kanovský et al. (2009), продемонстрировали существенное снижение мышечного тонуса при приеме инкоботулинумтоксина А. В первом из них инкоботулинумтоксин А обеспечил улучшение по шкале Эшворта на ≥ 1 балла у большего количества пациентов на 4-й неделе (отношение шансов [ОШ] 3,97; 95% ДИ 1,9-8,3). В другом исследовании у пациентов, которым вводили инкоботулинумтоксин А, отмечалось более выраженное улучшение по шкале Эшворта (-0,9 по сравнению с -0,5 в группе плацебо, p < 0,001), а также улучшение ≥ 1 балла у большего количества пациентов (69,6% против 37,5% соответственно). В обоих исследования отмечалось значительное улучшение во всех доменах шкалы DAS. Вторая открытая фаза исследования показала положительный эффект и отсутствие у пациентов нейтрализующих антител.

Римаботулинумтоксин В

В исследовании I класса пациенты были рандомизированы для получения одной из двух дозировок римаботулинумтоксина В или плацебо. У пациентов, получавших одну из дозировок ботулотоксина, наблюдалось улучшение локтевого разгибания (+8,3, 95% ДИ 1,1-15,5). В функционировании руки по модифицированной шкале Френчай не было выявлено клинически значимого улучшения по сравнению с плацебо.

Выводы

Установлено, что абоботулинумтоксин А, инкоботулинумтоксин А и онаботулинумтоксин А являются эффективными и безопасными для уменьшения спастичности и улучшения пассивной функции верхних конечностей у взрослых (множественные исследования I класса для всех препаратов).

Римаботулинумтоксин В вероятно эффективен и безопасен для уменьшения спастичности верхних конечностей у взрослых (одно исследование I класса).

К сожалению, недостаточно данных для определения улучшается ли активная функция при спастичности верхних конечностей у взрослых после введения абоботулинумтоксина А, онаботулинумтоксина А, инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В.

Рекомендации

Абоботулинумтоксин А, инкоботулинумтоксин А и онаботулинумтоксин А должны быть рекомендованы при локальных проявлениях спастичности верхних конечностей (*уровень рекомендации А*), а римаботулинумтоксин В в данном случае может быть рекомендован (*уровень рекомендации В*).

Спастичность нижних конечностей у взрослых

В одном контролируемом плацебо исследовании I класса, опубликованном после издания рекомендаций 2008 г., абоботулинvмтоксин А был рекомендован для использования при множественном атеросклерозе и значительно уменьшал боль в обеих ногах на 12-й неделе исследования (29,9 %, 95 % ДИ 10,9 %-46 %). Три исследования I класса по онаботулинумтоксину А выявили, что он существенно уменьшал спастичность нижних конечностей, но это не отражалось на результатах функциональных проб.

Во время обзора литературы не было обнаружено исследований по применению инкоботулинустоксина А или римаботулинумтоксина В при спастичности нижних конечностей у взрослых, которые бы соответствовали критериям включения в данный обзор.

Выводы

Установлено, что абоботулинумтоксин А и онаботулинумтоксин А являются эффективными и безопасными средствами для уменьшения спастичности нижних конечностей у взрослых (множественные исследования I класса).

На сегодняшний день данных для определения эффективности инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В в улучшении активной функции или уменьшения спастичности нижних конечностей у взрослых недостаточно.

Также нет необходимого количества данных для определения, улучшается ли активная функция при спастичности нижних конечностей у взрослых после введения абоботулинумтоксина А, онаботулинумтоксина А, инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В.

Рекомендации

Онаботулинумтоксин А и абоботулинумтоксин А должны быть рекомендованы при локальной спастичности нижних конечностей у взрослых, требующей лечения (*уровень рекомендаций А*). Данных для определения пользы от применения инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В при указанной патологии на сегодня недостаточно.

Сравнительные исследования

В одном исследовании I класса у пациентов со спастичностью верхних конечностей онаботулинумтоксин А превосходил тизанидин в уменьшении тонуса сгибателей запястья и пальцев. Примечательно, что большое количество побочных эффектов утрудняли увеличение дозы тизанидина. Так, 90,5 % пациентов, принимающих тизанидин, отмечали проявление нежелательных явлений (Simpson et al., 2009).

Выводы

Онаботулинумтоксин А вероятно превосходит тизанидин в уменьшении тонуса мышц верхних конечностей (одно исследование I класса) при спастичности у взрослых.

Рекомендации

Онаботулинотоксин А должен применяться до назначения тизанидина при спастичности верхних конечностей у взрослых (*уровень рекомендаций В*).

Способы оптимизации терапии ботулотоксинами

Результаты двух исследований I класса продемонстрировали, что при лечении онаботулинумтоксином А в виде инъекций в большом объёме, а также достижение концевой пластины проксимальных мышц верхней конечности дают возможность эффективнее уменьшить мышечный тонус. В одном исследовании II класса сравнивались три разных подхода к контролю введения ботулотоксина (мануальное при помощи иглы, электростимуляция и ультрасонография). Клиницистами было установлено, что техника введения не оказала никакого значимого влияния на исход лечения.

Выводы

Применение онаботулинумтоксина А дает возможность эффективнее уменьшить мышечный тонус с использованием таких техник, как введение препарата в большем объёме при меньших дозировках или введение в проксимальные мышцы верхней конечности (по одному исследованию I класса на каждую технику).

Нет достаточно данных для подтверждения превосходства одной техники контроля введения ботулинотоксина над другой.

Рекомендации

Для более выраженного уменьшения тонуса мышц при введении онаботулинумтоксина А могут быть рекомендованы такие техники, как введение препарата в большем объёме при меньших дозировках или введение в проксимальные мышцы верхней конечности (*уровень рекомендации В*).

Клиническое применение

Несмотря на то, что ботулотоксины могут уменьшить мышечный тонус при спастичности, их влияние на функциональные показатели неоднозначно. Это наводит на мысль о том, что улучшение функций индивидуально у каждого пациента. Отсутствие необходимого количества сравнительных исследований не дает возможности сделать вывод о преимуществе одного ботулотоксина над остальными.

Подготовила ***Лариса Калашник***

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.aan.com.