

Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A

Jarosław Sławek^{1, 2}, Dariusz Kozirowski³, Małgorzata Dec-Ćwiek^{4, 5}, Maciej Krawczyk⁶, Artur Drużdż⁷, Monika Rudzińska⁸, Danuta Ryglewicz⁹, Iwona Sarzyńska-Długosz⁶

¹Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o. w Gdańsku

³Klinika Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Szpital Bródnowski w Warszawie

⁴Oddział Kliniczny Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

⁵Katedra Neurologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁶Oddział Rehabilitacji Neurologicznej II Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁷Oddział Neurologii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁹I Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia spastyczności iniekcjami toksyny botulinowej są dobrze udokumentowane. Terapia ta, objęta w Polsce programem lekowym, należy dziś do standardu w leczeniu powikłań ruchowych po udarze mózgu. Autorzy niniejszych rekomendacji przedstawiają w interdyscyplinarny sposób poglądy na wybrane zagadnienia: leczenie innych etiologicznie form spastyczności, skuteczność długofalowego podawania toksyny botulinowej, bezpieczeństwo stosowania większych dawek leku w kontekście jednoczesnego leczenia spastyczności zarówno kończyny górnej, jak i dolnej, różnice w dawkowaniu poszczególnych postaci leku, zalecenia związane z prowadzeniem rehabilitacji w trakcie terapii, rekomendacje międzynarodowych i narodowych grup ekspertów w tym zakresie.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 47–59

Słowa kluczowe: spastyczność, udar mózgu, toksyna botulinowa

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha
Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.
al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 47–59
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

Wprowadzenie

Toksyna botulinowa typu A (BoNT-A, *botulinum neurotoxin type 2*) jest dostępna w postaci trzech preparatów. Według zaleceń Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dotyczących wymaganej terminologii są to onabotulinumtoxinA (Botox®), abobotulinumtoxinA (Dysport®) oraz incobotulinumA (Xeomin®). Wszystkie trzy preparaty są zarejestrowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej, ale tylko Botox® i Dysport® także w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu. Leczenie spastyczności w tych wskazaniach jest w Polsce refundowane w ramach programów lekowych. Szczegółowe omówienie obu wskazań (spastyczność kończyn górnej i dolnej) można znaleźć w „Polskim Przeglądzie Neurologicznym” [1, 2]. W ostatnim czasie pojawiło się jednak wiele nowych wyzwań dotyczących terapii BoNT-A. W ostatnio publikowanych pracach w renomowanych czasopismach oceniano także leczenie w innym wskazaniu — spastyczności po urazach ośrodkowego układu nerwowego [3]. Choć nie jest to wskazanie objęte programami lekowymi

w Polsce, ta grupa chorych, ze względu na uniwersalny charakter spastyczności i skuteczność terapii za pomocą BoNT-A, powinna być także objęta leczeniem. Ten sam problem dotyczy chorych ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego. Leczenie to jest też skuteczne, choć dowodzące tego badania są nieco gorszej jakości (2 badania klasy II) [4]. Pojawiły się również prace oceniające bezpieczeństwo bardzo dużych dawek leku (ale tylko z użyciem preparatu Xeomin®) [5], a także wskazujące na dłuższy czas działania pojedynczej dawki — nawet do 20 tygodni (Dysport®) [3]. Wprowadzenie dwóch programów lekowych dla kończyn górnej i dolnej zrodziło także uzasadnione pytanie, czy u jednego chorego można leczyć obie kończyny jednocześnie, czyli rozwiązywać problem niepełnosprawności tej osoby kompleksowo. Jeżeli tak, to jakie dawki poszczególnych leków i jaki schemat terapii byłby optymalny i bezpieczny? Wszystkie trzy dostępne leki mają różne charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), różne mięśnie są zalecane do ostrykiwania oraz różne dawki do podawania. Siła działania tych leków oraz zakresy działań niepożądanych różnią się i według oceny większości badaczy nie da się zastosować żadnego uniwersalnego przelicznika dawek [6]. Pojawiło się też wiele badań otwartych wskazujących na długofalową skuteczność terapii za pomocą BoNT-A. Powstaje zatem kolejne pytanie: jak długo należy prowadzić terapię u chorych ze spastycznością? W końcu, w większości rekomendacji i zaleceń grup ekspertów, po iniekcjach BoNT-A zaleca się rehabilitację. Taki wymóg zawarto także w obowiązujących w Polsce programach lekowych. Jednak forma, czas i częstotliwość takich cykli leczenia oraz dane z piśmiennictwa o ich znaczeniu dla powodzenia terapii pozostają niejasne.

Niniejsze rekomendacje są próbą zmierzenia się z powyższymi problemami i wypracowania schematu działania w tych zakresach, w których nie ma „twardych” danych z piśmiennictwa, ale prace o mniejszej sile dowodów oraz wiedza i doświadczenie ekspertów pozwalają na sformułowanie zaleceń. Autorzy tego opracowania, o wieloletnim doświadczeniu w leczeniu za pomocą BoNT-A, reprezentują zarówno specjalistów w zakresie neurologii, jak i neurorehabilitacji oraz fizjoterapii.

Charakterystyka preparatów BoNT stosowanych w leczeniu spastyczności u dorosłych

Preparaty BoNT-A wykazują pewne różnice w budowie, właściwościach i sile działania. Każdy

preparat należy zatem traktować jako odrębny lek, a dawkowanie opierać na zaleceniach podanych przez producenta (są to zwykle dane oparte na wynikach badań klinicznych) [6].

Każdy z producentów zastrzega, że leczenie za pomocą BoNT-A mogą prowadzić wyłącznie lekarze z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w stosowaniu leku. W leczeniu spastyczności ogniskowej u dorosłych dawkowanie BoNT-A powinno być każdorazowo dostosowane indywidualnie do pacjenta. Schemat podania ustala się na podstawie oceny wielkości, liczby i położenia mięśni objętych niedowładem i spastycznością, ich nasilenia, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i wywiadu w kierunku wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem leku w przeszłości. Wybrane mięśnie można identyfikować palpacyjnie, ale zaleca się stosowanie technik wspomagających (ultrasonografia [USG], elektromiografia [EMG], stymulacja elektryczna [ES, *electric stimulation*]). Dawkę leku, jeśli jest to konieczne, należy zwiększać stopniowo podczas kolejnych sesji.

Dawkowanie leku jest jednakowe u pacjentów w wieku podeszłym i u młodych dorosłych, jednak ze względu na większą częstość występowania chorób współistniejących i przyjmowanie innych leków w grupie starszych chorych należy zachować szczególną ostrożność. Dotyczy to w największym stopniu zaburzeń oddychania, połykania i postępującej z wiekiem utraty masy mięśniowej.

Iniekcje BoNT-A są powtarzane, gdy obserwuje się zmniejszenie działania poprzedniego podania, ale nie wcześniej niż po 12 tygodniach. Jest to związane z ryzykiem powstawania przeciwciał neutralizujących przy częstszym podawaniu, ale także z kumulacją działania leku i tym samym ryzykiem objawów niepożądanych (nadmierne osłabienie ostrykiwanych mięśni, osłabienie mięśni położonych w pobliżu lub nawet odległych). Ze względu na nowe, mniej immunogenne postacie obecnych preparatów BoNT-A i bardzo niskie ryzyko (zerowe w przypadku preparatu Xeomin® i < 1% w przypadku preparatu Botox®) toczy się dyskusja nad dopuszczeniem częstszych iniekcji, ale nie ma to prawnego umocowania w ChPL poszczególnych leków i nie jest obecnie zalecane [5, 6].

W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu nie zanotowano istotnych działań niepożądanych. Wśród nich wymienia się te, które mogą wystąpić niezależnie od wskazań, takie

jak działania niepożądane związane z podaniem leku, na przykład miejscowy ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulica, tkliwość, opuchlizna, obrzęk, rumień, krwiak i/lub siniak; działania niepożądane samej BoNT-A; związane z rozprzestrzenieniem się poza miejsce podania (osłabienie sąsiadujących i niekiedy także odległych mięśni) oraz reakcje nadwrażliwości. W wielu współcześnie prowadzonych badaniach z użyciem BoNT-A zaleca się badania spirometryczne. Jednak, jak dotąd, nie stwierdzono istotnego klinicznie pogorszenia oddychania u osób leczonych BoNT-A w dawkach i odstępach czasowych zalecanych przez producentów.

Poniżej zestawiono niektóre odrębności każdego z preparatów BoNT-A zależnie od ich praktycznego zastosowania, dostępne w ich ChPL.

Botox® (Allergan)

Preparat jest dostępny w postaci fiolek zawierających 50 j., 100 j. oraz 200 j. kompleksu neurotoksyny. Ponadto zawiera chlorek sodu oraz albuminę ludzką jako substancje pomocnicze. Zalecane maksymalne dawki preparatu Botox® stosowane w leczeniu spastyczności kończyn górnej i dolnej to odpowiednio 240 j. i 300 j. Dawki leku dla poszczególnych grup mięśniowych z uwzględnieniem dawek w obecnie obowiązującym programie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) podano w „Dodatku” dołączonym do niniejszego artykułu. Poprawa kliniczna występuje w czasie 2 tygodni, a maksymalne działanie leku obserwuje się po 4–6 tygodniach.

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane związane z podaniem produktu obserwowano u 16% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny górnej oraz u 15% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny dolnej. Działania niepożądane występują w kilku pierwszych dniach po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy. W rzadkich przypadkach mogą się utrzymywać przez kilka miesięcy lub dłużej. U pacjentów leczonych z powodu ogniskowej spastyczności kończyn górnej i dolnej często ($> 1/100$ do $< 1/10$) obserwowano: wybroczyny, ból kończyny, niedowład, podrażnienie i ból w miejscu podania, gorączkę, objawy grypopodobne i zmęczenie, wysypkę, ból stawów, obrzęki obwodowe.

Porównanie zalecanych mięśni do ostrzykiwania w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej i dolnej dla wszystkich preparatów przedstawiono w „Dodatku”. W ChPL nie znaleziono informacji o całkowitej, maksymalnej

dawce preparatu Botox®, którą można podać w czasie jednej sesji. W rekomendacjach europejskich z 2009 roku wskazuje się maksymalną dawkę 600 j. [7].

Dysport® (Ipsen)

Preparat jest dostępny w postaci fiolek zawierających 300 j. i 500 j. kompleksu neurotoksyny. Ponadto zawiera laktulozę jednowodną oraz albuminę ludzką jako substancje pomocnicze. Poprawy klinicznej po iniekcji należy się spodziewać tydzień po podaniu, a całkowita możliwa dawka w leczeniu spastyczności kończyny górnej podczas jednej sesji wynosi 1000 j. (w programie lekowym w Polsce 1100 j.), natomiast w leczeniu spastyczności kończyny dolnej — 1500 j. Poza tym producent dopuszcza jednoczasową iniekcję BoNT-A do mięśni kończyn górnej i dolnej, zastrzegając, że dawka całkowita nie powinna przekraczać 1500 j. podczas jednej sesji. Zalecane mięśnie do ostrzyknięcia i dawki preparatu Dysport® stosowane w leczeniu spastyczności kończyn górnej i dolnej z uwzględnieniem dawek leku zamieszczonych w obowiązującym programie NFZ podano w „Dodatku”. Warto zwrócić uwagę na różnice w wykazie mięśni i w zalecanej dawce BoNT-A między ChPL producenta a danymi ujętymi w programie NFZ.

U około 25% pacjentów leczonych preparatem Dysport® w badaniach klinicznych z różnych wskazań wystąpiły działania niepożądane. U pacjentów leczonych z powodu spastyczności kończyn górnej i dolnej obserwowano: reakcje w miejscu podania, astenię, zmęczenie, objawy grypopodobne, niedowład, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyny, dysfagię, upadki (jedynie w przypadku iniekcji w kończynę dolną).

Xeomin® (Merz)

Dostępne są fiołki zawierające 50 j., 100 j. i 200 j. neurotoksyny (w Polsce 100 j.), wolne od białek kompleksujących. Dodatkowo fiołka zawiera sacharozę oraz albuminę ludzką jako substancje pomocnicze. Zalecane dawki lecznicze preparatu na dany mięsień w leczeniu spastyczności kończyny górnej z uwzględnieniem dawek leku zawartych w obecnie obowiązującym programie NFZ przedstawiono w „Dodatku”. Dawka maksymalna w tym wskazaniu w programie lekowym to 400 j. Lek nie ma rejestracji w leczeniu spastyczności kończyny dolnej.

Całkowita dawka stosowana w leczeniu spastyczności kończyny górnej w czasie jednej sesji

nie powinna przekraczać 500 j., ponadto producent zastrzega, że nie należy podawać więcej niż 250 j. do mięśni ramienia. Początek działania leku obserwuje się w przedziale czasu od 4 dni do 4 tygodni. Działania niepożądane zwykle występują w pierwszym tygodniu po iniekcji i mają charakter przemijający. U pacjentów leczonych z powodu spastyczności kończyny górnej obserwowano: ból głowy, zaburzenia czucia, suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania, nudności, niedowład mięśni, ból kończyn, ból mięśni, astenię.

REKOMENDACJA 1.

Należy zaznaczyć, że zarówno mięśnie, których ostrykiwanie jest zalecane, jak i dawki toksyny botulinowej są związane wyłącznie z profilem przeprowadzonych badań klinicznych, który się zmieniał przez wiele lat. W codziennej praktyce klinicznej zakresy mięśni do podania leku (wszystkie preparaty) powinny wynikać z indywidualnych potrzeb pacjenta (specyficzny wzorzec spastyczności), przy zachowaniu całkowitej, bezpiecznej dawki leku

REKOMENDACJA 2.

Dawki poszczególnych preparatów toksyny botulinowej wyraża się w jednostkach, ale ich siła działania jest określana na podstawie indywidualnych dla każdego producenta procedur, dlatego dawek tych nie można bezpośrednio porównywać. W leczeniu spastyczności kończyny górnej i dolnej należy stosować dawki zalecane przez producenta w charakterystyce produktu leczniczego

Zalecenia, dotyczące leczenia spastyczności u dorosłych — prace przeglądowe, badania otwarte i rekomendacje

W 2009 roku opublikowano zalecenia europejskiej grupy ekspertów dotyczące leczenia spastyczności u dorosłych. Na wstępie podkreślono zasadniczą rolę zespołu interdyscyplinarnego w leczeniu pacjentów ze spastycznością. Autorzy zwrócili uwagę, że iniekcje BoNT-A, będące elementem leczenia farmakologicznego, istotnie zmniejszają wzmożone napięcie mięśniowe i poprawiają zakres biernych ruchów oraz proste funkcje zajętej kończyny (komentarz na podstawie 20 badań randomizowanych, kontrolowanych placebo i 2 metaanaliz). Ponadto BoNT-A zmniejsza ból związany z zespołem bolesnego barku u pacjentów z porażeniem kończyny górnej (2 badania randomizowane, kontrolowane placebo). Schemat iniekcji należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta, a dawki preparatu okre-

ślać zgodnie z ChPL poszczególnych produktów. Autorzy zalecili jednak podawanie nie więcej niż 1500 j. preparatu Dysport® oraz nie więcej niż 600 j. preparatu Botox® (nieco więcej niż maksymalna dawka ujęta w ChPL) podczas jednej sesji ostrykiwania pacjenta, a także nieprzekraczanie dawki 125 j. preparatu Dysport® oraz 50 j. preparatu Botox® na jedno miejsce iniekcji. W czasie tworzenia rekomendacji preparat Xeomin® nie był jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu.

Toksynę botulinową typu A powinno się podawać możliwie blisko płytki motorycznej, ponadto rekomenduje się wielomiejscowe iniekcje w duże mięśnie. Autorzy dokumentu zalecili stosowanie technik wspomagających identyfikację mięśni (EMG, ES, USG) przy ostrykiwaniu małych mięśni (np. mięśnie ręki) oraz mięśni głęboko zlokalizowanych. W przypadku braku poprawy po iniekcji BoNT-A należy zweryfikować schemat, dawkę i technikę podania leku, wykluczyć obecność przykurczu w danym mięśniu, rzadko — także obecność przeciwciał neutralizujących [7].

W tym samym 2009 roku ukazały się brytyjskie narodowe wytyczne leczenia spastyczności u dorosłych. Główne wnioski opublikowane w dokumencie są zbieżne z przedstawionymi w zaleceniach europejskiej grupy ekspertów z tego samego roku. Dodatkowo zwrócono uwagę na istotne znaczenie eliminowania potencjalnych czynników mogących nasilać spastyczność, tj.: bólu, zapać, infekcji, noszenia obcisłych ubrań, cewnikowania [8]. W 2010 roku opublikowano międzynarodowy konsensus leczenia spastyczności kończyny górnej. Ponownie podkreślono istotne znaczenie zespołu interdyscyplinarnego w opracowaniu planu leczenia u chorych oraz indywidualnego podejścia do każdego pacjenta. Autorzy zwrócili uwagę na dokładną analizę celu terapii, który powinien być pochodną oczekiwań pacjenta, opiekunów oraz zespołu leczącego. Ostateczny cel leczenia powinien być jasno sprecyzowany, mierzalny oraz realny do osiągnięcia w określonym czasie (odpowiadający charakterystyce zawartej w akronimie angielskiego słowa 'smart'; od wyrazów *specific* [s], *measurable* [m], *achievable* [a], *realistic* [r], *timed* [t]) [9].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Baker i Pereira [10], opartej na metodzie GRADE, przeanalizowano 10 badań randomizowanych, kontrolowanych placebo, służących ocenie między innymi przydatności BoNT-A w zmniejszeniu bólu związanego ze spastycznością kończyn u dorosłych. W podsumowaniu stwierdzono, że

w dotychczasowych badaniach nie wykazano istotnego wpływu BoNT-A na ograniczenie bólu towarzyszącego spastyczności. Jednak ze względu na niską jakość prac autorzy wskazują na potrzebę poszerzenia badań w tym kierunku [10].

W 2016 roku Wissel i wsp. [11] opublikowali wyniki wielośrodkowego, prospektywnego badania z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, w którym oceniano wpływ preparatu Botox® na ból związany ze spastycznością kończyn u 273 dorosłych osób po udarze mózgu. Ból oceniano za pomocą 11-stopniowej skali numerycznej *Pain Numeric Rating Scale* (PNRS) podczas rozciągania mięśni. Za istotną redukcję bólu uznano zmniejszenie jego natężenia o 30%. Do ostatecznej analizy włączono pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 4 punkty w PNRS (tj. 47,4%). W 12. tygodniu od początku badania obserwowano istotne statystycznie ograniczenie bólu w grupie leczonej BoNT-A (-0,77, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] od -1,14 do -0,40) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (-0,13, 95% CI od -0,51 do 0,24; $p < 0,05$). Efekt ten utrzymywał się do końca badania (52 tygodnie) [11].

Także w 2016 roku eksperci *American Academy of Neurology* (AAN) opublikowali aktualizację rekomendacji zastosowania BoNT-A w praktyce neurologicznej, w tym w leczeniu spastyczności u dorosłych. Autorzy stwierdzili, że podawanie preparatu Dysport® (wiarygodność danych klasy I), preparatu Xeomin® (wiarygodność danych klasy I) oraz preparatu Botox® (wiarygodność danych klas I i II) jest bezpieczne i efektywne w zmniejszeniu ogniskowej spastyczności oraz poprawie funkcjonalności biernej w kończynie górnej (siła zaleceń A). Zważywszy na bezpieczeństwo i skuteczność, zarówno preparat Dysport® (wiarygodność danych klasy I), jak i Botox® (wiarygodność danych klasy I) mogą być stosowane w leczeniu spastyczności kończyny dolnej (siła zaleceń A). Autorzy stwierdzili, że dostępne dane są jednak niewystarczające, by określić skuteczność wszystkich preparatów BoNT-A i BoNT-B w przywracaniu funkcji u dorosłych ze spastycznością kończyn górnej i dolnej [12].

Warto w tym miejscu przytoczyć wyniki opublikowanego ostatnio (już po publikacji rekomendacji AAN) wielośrodkowego badania z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Dysport® w leczeniu

spastyczności kończyny dolnej. W badaniu tym 16% chorych po 4 cyklach ostrzykiwania mięśnia trójgłowego łydki osiągnęło prędkość chodzenia ponad 0,8 m/s (na początku badania równą 0) wystarczającą do samodzielnego przemieszczania się. Autorzy interpretują wynik jako poprawę czynności funkcjonalnej po leczeniu [13].

Autorzy rekomendacji AAN podkreślili także, że, jak dotąd, nie ma przekonujących dowodów, aby określić wyższość jednej z technik wspomagających lokalizację wybranych mięśni (USG, stymulacja elektryczna) nad identyfikacją mięśni na podstawie punktów anatomicznych [12]. Jednak w przeglądzie systematycznym dokonany przez Grigoriu i wsp. [14], na podstawie analizy 6 prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań (w tym 3 dotyczyły populacji pacjentów dorosłych), wykazano korelację między precyzją podania BoNT-A w dany mięsień a skutecznością leku. W tej pracy nie stwierdzono przewagi którejkolwiek z technik wspomagających nad inną. Autorzy w konkluzji zalecają, by w codziennej praktyce klinicznej stosować iniekcje wspomagane technikami lokalizacji mięśni [14].

REKOMENDACJA 3.

- W większości przeglądów systematycznych oraz opinii grup ekspertów toksyna botulinowa (BoNT) jest skutecznym i bezpiecznym środkiem w leczeniu spastyczności. Spastyczność zarówno po udarze mózgu, jak i po urazach ośrodkowego układu nerwowego czy w stwardnieniu rozsianym ma podobny patomechanizm. Autorzy rekomendują zatem stosowanie BoNT we wszystkich powyższych wskazaniach
- Autorzy rekomendują stosowanie BoNT także w przypadku bólu towarzyszącego spastyczności

Długofalowa skuteczność BoNT w badaniach randomizowanych i otwartych

Doświadczenia z zastosowaniem BoNT-A w terapii spastyczności są wieloletnie, lecz w większości publikowanych badań klinicznych do leczenia kwalifikowano chorych z przewlekłą spastycznością i oceniano efekt kliniczny wyłącznie jednego lub dwóch cykli leczenia z okresem kilkumiesięcznej obserwacji.

Mimo tego, że liczba pacjentów leczonych BoNT-A z powodu spastyczności stale wzrasta, to wciąż jest stosunkowo mało danych na temat długofalowej skuteczności powtarzanych iniekcji. W niektórych badaniach z randomizacją i kontrolowanych placebo stosowano także fazę otwartą z relatywnie dłużej trwającą terapią. Wyniki tych badań i kilku

prac obserwacyjnych potwierdzają długofalową skuteczność podawania BoNT-A [13, 15–18].

W badaniu Lagalla i wsp. [18] 28 pacjentów otrzymało co najmniej 6 cykli leczenia (preparat Botox®). W czasie obserwacji stwierdzono, że w kolejnych sesjach pacjenci wymagali podobnych dawek leku, lecz odstępy między kolejnymi iniekcjami ulegały wydłużeniu — z $3,9 \pm 1,2$ miesiąca między dwoma pierwszymi sesjami do $6,4 \pm 1,7$ miesiąca między 4. a 5. dawką do aż $7,0 \pm 2,2$ miesiąca między 5. a 6. dawką. Podczas badania kontrolnego po 3 latach 9 pacjentów wciąż było leczonych BoNT-A bez jakichkolwiek różnic w efektywności [18]. Natomiast w badaniu Bakheit i wsp. [15] 41 pacjentów zakończyło trzy cykle leczenia (preparat Dysport®) i 90% z nich określiło, że leczenie było korzystne, a łagodne i umiarkowane objawy niepożądane wystąpiły u 24%. U żadnego chorego nie wykryto przeciwciał neutralizujących [15].

W kolejnym badaniu z zastosowaniem preparatu Botox® 111 chorych w okresie 42 tygodni otrzymało do 4 cykli leczenia po fazie zaślepionej — zaobserwowano istotną poprawę zarówno w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*), jak i w skali oceny niepełnosprawności (*Disability Assessment Scale*) [16]. Także w badaniu z zastosowaniem preparatu Xeomin® podawanego 6-krotnie po fazie zaślepionej w czasie 69 tygodni większość badaczy, pacjentów i opiekunów oceniała skuteczność terapii jako bardzo dobrą (56–84%); działania niepożądane związane z leczeniem zaobserwowano u 11% pacjentów, u nikogo nie stwierdzono wytworzenia się przeciwciał neutralizujących [17].

W badaniach Gracies i wsp. [13] również oceniano efekty zastosowania BoNT-A (preparat Dysport®) w powtarzanych iniekcjach i wykazano dobry profil bezpieczeństwa. Zastosowano do 4 cykli podania BoNT-A w przewlekłej spastyczności kończyny dolnej. Pojedyncze ostrzyknięcie powodowało zmniejszenia napięcia mięśniowego, natomiast iniekcje powtarzane przez rok były dobrze tolerowane, pozwalając na poprawę szybkości i sprawności chodu, co umożliwiło większe prawdopodobieństwo lepszego poruszania się pacjenta w życiu codziennym [13]. Natomiast zastosowanie BoNT-A w spastyczności kończyny górnej powodowało stałą poprawę w zakresie ruchów czynnych tej kończyny oraz utrzymanie jej aktywnej funkcji przy powtarzaniu ostrzykiwania (do 5 cykli leczenia) [19].

W badaniu prospektywnym służącym ocenie długofalowej skuteczności BoNT-A (preparat Botox®),

stosowanej w rutynowej praktyce klinicznej w spastyczności o różnej etiologii, wykazano korzystne efekty leczenia. Oceniano w nim 508 chorych oraz 2005 sesji leczenia (do 5 cykli leczenia) i stwierdzono poprawę pod względem parametrów motorycznych oraz w zakresie osiągania wybranych celów terapii przy jednocześnie niskim odsetku działań niepożądanych (< 1%). Ponadto efekty powtarzanych iniekcji wydawały się bardziej zaznaczone w 5. sesji, co przejawiało się krótszym okresem między iniekcją a początkiem obserwowanego efektu terapeutycznego (średnio 4,69 dnia v. 7,28 dnia przy 1. cyklu leczenia) oraz wydłużonym czasem działania (średnia 9,67 tygodnia v. 8,49 tygodnia przy 1. cyklu leczenia) [20].

Należy zaznaczyć, że w wyżej opisanych badaniach klinicznych uzyskiwano korzystne efekty terapii BoNT, mimo że po podaniu leku nie stosowano standardowych programów rehabilitacji.

Głównym czynnikiem uznawanym za potencjalnie ograniczający skuteczność terapii BoNT-A w terapii długoterminowej jest wytworzenie przeciwciał neutralizujących, które mogą indukować wtórny brak skuteczności leczenia [21]. Wyniki metaanalizy 61 badań klinicznych opublikowanych w latach 1991–2013, w których oceniano częstość występowania przeciwciał przeciw BoNT-A (badano wszystkie dostępne na rynku preparaty typu A i typu B) stosowanej w różnych chorobach, wskazują, że w grupie 1170 pacjentów leczonych z powodu spastyczności przeciwciała wytworzyły się u 5,9% chorych. Stwierdzono także, że wytworzenie przeciwciał nie zawsze koreluje z klinicznym brakiem odpowiedzi na leczenie. Przeciwciała przeciw BoNT wykrywano bowiem także w małej grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie (0,7%), a ponadto nie były obecne u wszystkich wtórnie nieodpowiadających na terapię (75,9%) [22]. Należy nadmienić, że po 1997 roku, po wprowadzeniu na rynek nowej cząsteczki preparatu Botox® zawierającej mniejszą ilość białek kompleksujących, zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania przeciwciał neutralizujących (0,49% we wszystkich wskazaniach) [23], zaś w przypadku stosowania preparatu Xeomin® dotychczas opisano tylko jeden przypadek pacjentki (wcześniej wiele lat leczonej preparatem Dysport®), u której stwierdzono obecność przeciwciał [24].

Poza istniejącym ryzykiem wytworzenia się przeciwciał neutralizujących nie ma danych klinicznych o występowaniu innych zagrożeń wpływających na obniżenie skuteczności BoNT-A

w terapii długofalowej. Wyniki badań wskazują więc na potencjalne korzyści z długofalowej terapii, a czas terapii powinien być ustalany indywidualnie, zależnie od potrzeb. Najbardziej słusznym podejściem do leczenia spastyczności ogniskowej jest stosowanie BoNT-A tak długo, jak to jest konieczne — jak długo chory odnosi korzyści z tego leczenia istotne. Do większości badań klinicznych włączano chorych z długotrwałą spastycznością, a mimo to efekty terapii były bardzo dobre. Toczy się dyskusja nad bardzo wczesnym włączaniem leczenia BoNT-A, kiedy w okresie do 3 miesięcy zaczyna się pojawiać wzmożone napięcie mięśniowe [25]. Natomiast kluczowe wydaje się to, aby lekarz, pacjent oraz opiekun przed każdym kolejnym cyklem leczenia potrafili określić indywidualny cel terapii (obniżenie napięcia, ułatwienie rehabilitacji, ułatwienie ubierania się i higieny, ułatwienie przemieszczania się, chodu, zmniejszenie bólu *etc.*) oraz oceniali dotychczasowe leczenie jako przynoszące korzyści i skuteczne.

REKOMENDACJA 4.

Toksynę botulinową w leczeniu spastyczności należy podawać tak długo, jak długo pacjent odnosi wymierne korzyści z tego leczenia. Cele terapii powinny być ustalone indywidualnie z chorym i jego opiekunem, a także z prowadzącym usprawnianie fizjoterapeutą

Bezpieczeństwo stosowanych dawek BoNT w leczeniu spastyczności u dorosłych

Problem bezpieczeństwa preparatów BoNT-A pojawia się w związku ze stosowaniem niestandardowych dawek, konieczności leczenia kończyn górnej i dolnej jednocześnie lub współistnienia innych wskazań (np. dystonia ogniskowa i spastyczność, spastyczność i pęcherz neurogeny *etc.*). Według rekomendacji europejskiej grupy ekspertów z 2009 roku [7] dotyczącej leczenia spastyczności u dorosłych proponowane maksymalne dawki BoNT-A to:

- 600 j. preparatu Botox®;
- 1500 j. preparatu Dysport®.

Preparat Xeomin® (Merz) nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu spastyczności u dorosłych w trakcie opracowywania rekomendacji.

Autorzy dokumentu stanowiącego rekomendację AAN dotyczącą leczenia BoNT nie odnoszą się do bezpieczeństwa ani zakresu stosowanych dawek, a jedynie podają zalecenia na podstawie wiarygodnych danych, dotyczących jej skuteczności

klinicznej w różnych wskazaniach [12]. Zakresy stosowanych dawek BoNT-A wynikają z badań klinicznych opartych na poszukiwaniu skutecznych metod leczenia spastyczności w określonych częściach ciała, wzorców oraz typów spastyczności.

W przypadku preparatu Botox® przeprowadzono wiele wiarygodnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu spastyczności kończyny górnej z zastosowaniem szerokiego spektrum dawek. W większości przypadków stosowano dawki na poziomie 180–360 j. [26]. Jednocześnie brakuje badań, w których wyraźnie porównano by skuteczność różnych dawek leku. W przypadku preparatu Dysport® na uwagę zasługuje porównanie dwóch dawek 500 j. i 1000 j. w leczeniu spastyczności kończyny górnej. Obie dawki powodują istotne w stosunku do placebo obniżenie napięcia mięśniowego, poprawę w skali niepełnosprawności oraz podobny profil działań niepożądanych [3]. W dwóch randomizowanych badaniach potwierdzono skuteczność leczenia spastyczności kończyny górnej z zastosowaniem preparatu Xeomin®. Proponowane dawki w obu badaniach nie przekraczały 400 j. [27].

W przypadku leczenia spastyczności poudarowej kończyny dolnej wiarygodnych danych dostarczają najwyższej klasy badania tyko dotyczące preparatów Botox® i Dysport® [25]. W niedawno opublikowanym badaniu REFLEX poświęconym leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej zakresy dawek preparatu Botox® wynosiły 300–400 j. [28]. W przypadku preparatu Dysport® w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniano dwie dawki w leczeniu spastyczności kończyny dolnej — 1000 j. i 1500 j. Statystycznie istotne obniżenie napięcia stwierdzono tylko w przypadku stosowania większej dawki toksyny. W długofalowej ocenie obie dawki umożliwiały osiągnięcie aktywnych celów oraz podobny profil bezpieczeństwa [13].

Zakresy stosowanych w badaniach dawek różnych preparatów BoNT-A zamieszczono w tabeli 1 [26, 27].

Wprawdzie, jak dotąd, w kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją nie dowiedziono skuteczności preparatu Xeomin® w zakresie spastyczności kończyny dolnej, ale warto zauważyć, że w badaniu o akronimie TOWER (*Titration Study in Lower and Upper Limb Spasticity*) zwiększenie dawek z 400 j. do 800 j. w zintegrowanym leczeniu spastyczności kończyn górnej i dolnej nie wpłynęło negatywnie na bezpieczeństwo ani

Tabela 1. Zakresy dawek toksyny botulinowej typu A stosowanych w leczeniu spastyczności kończyn górnej i dolnej (na podstawie [26, 27])

Rodzaj spastyczności	Dawka preparatu [j.]		
	Botox®	Dysport®	Xeomin®
Spastyczność kończyny górnej	100–360	500–1000	400
Spastyczność kończyny dolnej	300–400	1500	(460)*

*Skuteczne i bezpieczne dawki stosowane w badaniach otwartych; jak dotąd brakuje badań kontrolowanych, w których potwierdzono by skuteczność terapii preparatem Xeomin® w leczeniu spastyczności kończyny dolnej

tolerancję terapii. Większe dawki umożliwiły leczenie większej liczby zajętych spastycznością mięśni i wiązały się ze zwiększoną skutecznością oraz osiągnięciem wybranych celów [5].

W innym prospektywnym, nierandomizowanym, otwartym badaniu analizowano bezpieczeństwo powtarzanych większych dawek preparatu Xeomin® w spastyczności poudarowej kończyn górnych i dolnych. Ośmiokrotne powtarzanie dużych dawek BoNT (nawet do 840 j.) w 2-letniej obserwacji u 20 osób po udarze mózgu ze spastycznością kończyn górnych i dolnych okazało się bezpieczne; nie stwierdzano ogólnych objawów niepożądanych [29].

Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dużych dawek preparatu Botox® (600–800 j.) objęła 26 pacjentów dotkniętych spastycznością kończyn górnych i/lub kończyn dolnych po udarze [30]. Oceny dokonywano przed oraz 30 i 90 dni po leczeniu. Obserwowano znaczną redukcję napięcia mięśniowego i znaczną poprawę funkcjonalną. Średnie dawki preparatu Botox® wynosiły $676,9 \pm 86,3$ j. Nie zgłoszono istotnych zdarzeń niepożądanych. Możliwym wytłumaczeniem tego faktu jest zastosowanie techniki USG do iniekcji, co poprawia zarówno precyzyjność podania leku (uniknięcie systemowego podania), jak i zwiększa bezpieczeństwo [31].

Dane z rejestru ośrodków włoskich dostarczają informacji z 24 oddziałów neurorehabilitacyjnych, opracowane na podstawie kwestionariusza dotyczącego leczenia spastyczności poudarowej. W ośrodkach tych leczono między innymi jednocześnie spastyczność kończyn górnej i dolnej. Średnie dawki preparatu Botox® wyniosły w przypadku kończyny górnej $316,7 \pm 79,1$ j., kończyny dolnej — $327,8 \pm 152,3$ j., a kończyn górnej i dolnej razem — $543,7 \pm 123,7$ j. [32].

Analiza 8 badań opublikowanych między rokiem 1989 a 2014, dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania większych dawek

różnych preparatów BoNT-A w leczeniu spastyczności poudarowej, potwierdza ich bezpieczeństwo. Autorzy podają występowanie jedynie łagodnych działań niepożądanych, bez objawów ogólnoustrojowych. W pracy tej oceniano 6 pacjentów leczonych preparatem Dysport® w dawce 2000 j., 4 chorych leczonych preparatem Botox® w dawkach 500–800 j. oraz 129 pacjentów leczonych preparatem Xeomin® w dawkach do 1200 j. Z powodu niewielkich grup chorych w przypadku preparatów Botox® i Dysport® wyciąganie wniosków o bezpieczeństwie tych dawek jest niemożliwe [33].

REKOMENDACJA 5.

W poszczególnych przypadkach możliwe i zalecane jest prowadzenie kompleksowej terapii toksyną botulinową podawaną jednocześnie do kończyn górnej i dolnej

REKOMENDACJA 6.

- Leczenie toksyną botulinową (BoNT) w spastyczności u dorosłych jest bezpieczne nawet większymi dawkami leku niż stosowane w badaniach klinicznych, które dotyczyły tylko wybiórczo kończyny górnej lub dolnej. Według zaleceń grup ekspertów w zarejestrowanych wskazaniach dla kończyn górnej i dolnej (dotyczy preparatów Botox®, Dysport®) rekomendowane dawki maksymalne nie powinny przekraczać odpowiednio 600 j. (Botox®) i 1500 j. (Dysport®)
- W przypadku łączenia obu programów u jednego chorego wymienione dawki należy uznać za maksymalne w czasie jednej sesji podania leku
- W przypadku preparatu Xeomin® (rejestracja tylko dla kończyny górnej) bezpieczna dawka całkowita nie powinna przekraczać 800 j.
- Podczas stosowania większych dawek BoNT należy pamiętać o czynnikach modyfikujących dawkę, takich jak: masa ciała, masa mięśni, płeć, zaburzenia oddychania, zaburzenia połykania

Fizjoterapia po podaniu BoNT

Jeżeli celem podania BoNT-A jest złagodzenie powikłań, na przykład w postaci bólu lub

REKOMENDACJA 7.

Zaleca się podawanie toksyny botulinowej (szczególnie w mięśnie trudno dostępne) z towarzyszeniem technik umożliwiających monitorowanie precyzji podania, jak ultrasonografia czy stymulacja elektryczna

przykurczów utrudniających higienę osobistą, to rola fizjoterapii jest ograniczona do instruktażu pacjenta i opiekunów co do ćwiczeń i pozycji ułożeniowych, które będą sprzyjały wydłużeniu efektu działania leku. Wizyta u fizjoterapeuty powinna być po jakimś czasie powtórzona w celu utrwalenia i kontroli prawidłowości wykonywania zaleceń.

Inne konsekwencje powinna mieć iniekcja leku u chorych rokujących poprawę aktywności ruchowych. Toksyna botulinowa obniża patologicznie podwyższone napięcie mięśniowe o charakterze spastyczności. Celem fizjoterapii i całego procesu leczenia pacjenta po udarze mózgu na poziomie zaburzonych funkcji ciała (drugi poziom choroby zgodnie z *International Classification of Functioning Disability and Health* [ICF]) jest poprawa kontroli motorycznej. Kontrola napięcia mięśniowego (w spoczynku i w czasie aktywności) jest częścią prawidłowej kontroli motorycznej. Przywracanie kontroli motorycznej (np. zmniejszanie niedowładu mięśni agonistycznych, poprawa koaktywacji lub kokontrakcji antagonistów, koordynacja wielostawowa, szybkość ruchu i wiele innych) odbywa się poprzez wielomodalną (ekstero-, proprio- i telereceptywną) stymulację w czasie złożonego procesu fizjoterapii. Jej celem jest wzbudzenie i ukierunkowanie funkcjonalnych i strukturalnych zmian plastycznych w mózgu, które są jedynym gwarantem względnie trwałej poprawy kontroli motorycznej. Podanie BoNT-A do mięśnia nie rozwiązuje problemu jego zaburzonej kontroli motorycznej. Działanie BoNT-A przerywa lub osłabia „błędne koło” spastyczności przejawiające się jako współskurcz mięśni antagonistów, hipertonia agonistów czy też na przykład wzmożone napięcie wynikające z uwolnionych na nowo odruchów z wczesnych etapów rozwoju ontogenetycznego. Toksyna botulinowa jest zatem środkiem ułatwiającym fizjoterapię, a niekiedy stwarzającym jedyną możliwość i perspektywę rozpoczęcia optymalnej stymulacji mięśni dzięki zwiększeniu ich elastyczności (strukturalny poziom choroby wg ICF) oraz zwiększeniu zakresu ruchu w stawie. Podanie BoNT-A należy więc

traktować jako integralną część procesu rehabilitacji oraz jako element uzupełniający i ułatwiający fizjoterapię chorego. Oczywistym jest zatem, że iniekcja BoNT-A wynika z podjętej wcześniej fizjoterapii, a następująca po iniekcji fizjoterapia jest naturalną kontynuacją rozpoczętego procesu. Podanie leku nie jest pretekstem do podjęcia fizjoterapii.

Toksyna botulinowa podana nawet w kilku punktach mięśnia łatwiej się zwiąże z połączeniem nerwowo-mięśniowym, jeśli mięsień będzie aktywny bezpośrednio po iniekcji. Dlatego bezpośrednio po ostryknięciu (niezależnie od przyczyny iniekcji) wskazane jest wykonanie sesji ćwiczeń (najlepiej czynnych, ale także biernych) w zakresie możliwości pacjenta wyznaczonych stopniem niedowładu [34].

Istnieją relatywnie silne dowody naukowe (poziomy rzetelności badań 1 i 2) potwierdzające, że różnego rodzaju oddziaływania fizjoterapeutyczne mogą zwiększyć pozytywny efekt podania leku w porównaniu z samą iniekcją bez fizjoterapii. W dużym badaniu przeglądowym, obejmującym 17 badań klinicznych, potwierdzono, że dodatkowe zastosowanie ES po iniekcji BoNT-A, zmodyfikowanej terapii wymuszonej koniecznością, „standardowej” kinezyterapii (dowody na poziomie rzetelności 1) oraz powtarzanego gipsowania i dynamicznych ortez (dowody na poziomie rzetelności 2) poprawia wyniki w MAS co najmniej o jeden punkt. Ta sama metaanaliza wykazała (dowody na poziomach rzetelności 1 i 2), że segmentarne wibracje mięśni, powtarzana funkcjonalna SE i zastosowanie elektrycznego ergometru dla kończyn górnych może nie przynieść lepszych rezultatów niż samo podanie BoNT-A. Istnieją także dowody (poziom rzetelności 1), że powtarzane gipsowanie jest skuteczniejsze niż

REKOMENDACJA 8.

- Zalecenie intensywnej rehabilitacji (głównie kinezyterapii) po wykonaniu iniekcji toksyny botulinowej (BoNT) ma szczególne znaczenie u chorych z krótko trwającą spastycznością oraz rokujących poprawę funkcjonalną. U chorych z wieloletnią spastycznością, gdy nie oczekuje się poprawy funkcjonalnej, zakres rehabilitacji powinno się ustalać indywidualnie i instruktorem chorego w zakresie wykonywania ćwiczeń w warunkach domowych
- Kierowanie chorego na rehabilitację po kolejnych iniekcjach BoNT powinno być zindywidualizowane i zależeć od decyzji lekarza prowadzącego terapię w ramach programu lekowego
- Jak dotąd nie ustalono jednego, obowiązującego schematu postępowania usprawniającego

plastrowanie, plastrowanie jest skuteczniejsze niż ES mięśni, a *stretching* i fale uderzeniowe generowane pozaustrojowo są lepsze niż ES mięśni pod względem poprawy wyników w Zmodyfikowanej Skali Ashworta, zakresu ruchu w stawach i oceny chodu [35]. Podstawą tych wniosków są jednak wyniki pojedynczych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Stawek J. Toksyna botulinowa w leczeniu spasty czności kończyny górnej. *Pol Przegl Neurol.* 2015; 11(4): 190–20.
2. Stawek J, Bogucki A, Budrewicz S, et al. Leczenie toksyną botulinową spasty czności kończyny dolnej po udarze mózgu — rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów. *Pol Przegl Neurol.* 2016; 12(2): 65–79.
3. Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14(10): 992–1001, doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00216-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00216-1), indexed in Pubmed: 26318836.
4. Safarpour Y, Mousavi T, Jabbari B. Botulinum toxin treatment in multiple sclerosis — a review. *Curr Treat Options Neurol.* 2017; 19(10): 33, doi: [10.1007/s11940-017-0470-5](https://doi.org/10.1007/s11940-017-0470-5), indexed in Pubmed: 28819801.
5. Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, et al. TOWER Study Investigators. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: the TOWER study. *Neurology.* 2017; 88(14): 1321–1328, doi: [10.1212/WNL.0000000000003789](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003789), indexed in Pubmed: 28283596.
6. Stawek J, Car H, Bonikowski M, et al. [Are botulinum toxin type A preparations really the same medication? A comparison of three botulinum toxin A for variations in labelled neurological indications]. *Neurol Neurochir Pol.* 2010; 44(1): 43–64, indexed in Pubmed: 20358485.
7. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med.* 2009; 41(1): 13–25, doi: [10.2340/16501977-0303](https://doi.org/10.2340/16501977-0303), indexed in Pubmed: 19197564.
8. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. RCP, London 2009.
9. Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L, et al. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol.* 2010; 17(Suppl 2): 74–93, doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.03129.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03129.x), indexed in Pubmed: 20633180.
10. Baker JA, Pereira G. The efficacy of botulinum toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the grades of recommendation, assessment, development and evaluation approach. *Clin Rehabil.* 2013; 27(12): 1084–1096, doi: [10.1177/0269215513491274](https://doi.org/10.1177/0269215513491274), indexed in Pubmed: 23864518.
11. Wissel J, Ganapathy V, Ward AB, et al. OnabotulinumtoxinA improves pain in patients with post-stroke spasticity: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52(1): 17–26, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.01.007), indexed in Pubmed: 27037050.
12. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016; 86(19): 1818–1826, doi: [10.1212/WNL.0000000000002560](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560), indexed in Pubmed: 27164716.
13. Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, et al. International AbobotulinumtoxinA Adult Lower Limb Spasticity Study Group. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: randomized trial and extension. *Neurology.* 2017; 89(22): 2245–2253, doi: [10.1212/WNL.0000000000004687](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004687), indexed in Pubmed: 29093068.
14. Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O, et al. Impact of injection-guiding techniques on the effectiveness of botulinum toxin for the treatment of focal spasticity and dystonia: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96(11): 2067–2067.e1, doi: [10.1016/j.apmr.2015.05.002](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.05.002), indexed in Pubmed: 25982240.
15. Bakheit AMO, Fedorova NV, Skoromets AA, et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(11): 1558–1561, doi: [10.1136/jnnp.2003.035139](https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.035139), indexed in Pubmed: 15489387.
16. Gordon MF, Brashear A, Elovic E, et al. BOTOX Poststroke Spasticity Study Group. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology.* 2004; 63(10): 1971–1973, indexed in Pubmed: 15557529.
17. Kaňovský P, Stawek J, Denes Z, et al. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med.* 2011; 43(6): 486–492, doi: [10.2340/16501977-0796](https://doi.org/10.2340/16501977-0796), indexed in Pubmed: 21533328.
18. Lagalla G, Danni M, Reiter F, et al. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000; 79(4): 377–384, doi: [10.1097/00002060-200007000-00010](https://doi.org/10.1097/00002060-200007000-00010).
19. Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, et al. International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve.* 2018; 57(2): 245–254, doi: [10.1002/mus.25721](https://doi.org/10.1002/mus.25721), indexed in Pubmed: 28590525.
20. Schramm A, Ndayisaba JP, Auf dem Brinke M, et al. Spasticity treatment with onabotulinumtoxin A: data from a prospective German real-life patient registry. *J Neural Transm (Vienna).* 2014; 121(5): 521–530, doi: [10.1007/s00702-013-1145-3](https://doi.org/10.1007/s00702-013-1145-3), indexed in Pubmed: 24407377.
21. Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol.* 2006; 13(Suppl 1): 11–15, doi: [10.1111/j.1468-1331.2006.01439.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01439.x), indexed in Pubmed: 16417592.
22. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, et al. Neutralizing antibody and botulinum toxin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Neurotox Res.* 2016; 29(1): 105–117, doi: [10.1007/s12640-015-9565-5](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9565-5), indexed in Pubmed: 26467676.
23. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, et al. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna).* 2013; 120(2): 275–290, doi: [10.1007/s00702-012-0893-9](https://doi.org/10.1007/s00702-012-0893-9), indexed in Pubmed: 23008029.
24. Dressler D, Adib Saberi F, Bigalke H. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) can produce antibody-induced therapy failure in a patient pretreated with abobotulinumtoxinA (Dysport®). *J Neural Transm (Vienna).* 2014; 121(7): 769–771, doi: [10.1007/s00702-014-1165-7](https://doi.org/10.1007/s00702-014-1165-7), indexed in Pubmed: 24639202.
25. Rosales RL, Efendy F, Teleg E, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016; 371: 6–14, doi: [10.1016/j.jns.2016.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.005), indexed in Pubmed: 27871449.
26. Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. *Toxicon.* 2013; 67: 115–128, doi: [10.1016/j.toxicon.2012.11.025](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.025), indexed in Pubmed: 23220492.
27. Santamato A. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA as a potential treatment for poststroke spasticity. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 251–263, doi: [10.2147/NDT.S86978](https://doi.org/10.2147/NDT.S86978), indexed in Pubmed: 26869793.
28. Wein T, Esquenazi A, Jost WH, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of poststroke distal lower limb spasticity: a randomized trial. *PM R.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.pmrj.2017.12.006](https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.12.006), indexed in Pubmed: 29330071.
29. Santamato A, Panza F, Intiso D, et al. Long-term safety of repeated high doses of incobotulinumtoxinA injections for the treatment of upper and lower limb spasticity after stroke. *J Neurol Sci.* 2017; 378: 182–186, doi: [10.1016/j.jns.2017.04.052](https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.052), indexed in Pubmed: 28566161.
30. Baricich A, Grana E, Carda S, et al. High doses of onabotulinumtoxinA in post-stroke spasticity: a retrospective analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(9): 1283–1287, doi: [10.1007/s00702-015-1384-6](https://doi.org/10.1007/s00702-015-1384-6), indexed in Pubmed: 25724294.
31. Henzel MK, Munin MC, Niyonkuru C, et al. Comparison of surface and ultrasound localization to identify forearm flexor muscles for botulinum toxin injections. *PM R.* 2010; 2(7): 642–646, doi: [10.1016/j.pmrj.2010.05.002](https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.05.002), indexed in Pubmed: 20659720.
32. Picelli A, Baricich A, Cisarì C, et al. The Italian real-life post-stroke spasticity survey: unmet needs in the management of spasticity with botulinum toxin type A. *Funct Neurol.* 2017; 32(2): 89–96, indexed in Pubmed: 28676142.
33. Santamato A, Micello MF, Ranieri M, et al. Employment of higher doses of botulinum toxin type A to reduce spasticity after stroke. *J Neurol Sci.* 2015; 350(1–2): 1–6, doi: [10.1016/j.jns.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.033), indexed in Pubmed: 25684341.
34. Giovannelli M, Borriello G, Castri P, et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 2007; 21(4): 331–337, doi: [10.1177/0269215507072772](https://doi.org/10.1177/0269215507072772), indexed in Pubmed: 17613573.
35. Mills PB, Finlayson H, Sudol M, et al. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin Rehabil.* 2016; 30(6): 537–548, doi: [10.1177/0269215515593783](https://doi.org/10.1177/0269215515593783), indexed in Pubmed: 26198891.

Dodatek

Tabela I. Zalecane mięśnie i dawki preparatu Dysport® stosowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej z uwzględnieniem dawek leku zamieszczonych w obecnie obowiązującym programie NFZ

Mięsień	ChPL [j.]	Dawka ujęta w programie NFZ [j.]
Zginacz nadgarstka promieniowy	100–200	150
Zginacz nadgarstka łokciowy	100–200	150
Zginacz głęboki palców	100–200	150
Zginacz powierzchowny palców	100–200	150–250
Zginacz długi kciuka	100–200	50
Przywodziciel kciuka	25–50	50
Ramienny	200–400	–
Najszerszy grzbietu	150–300	–
Podłopatkowy	150–300	–
Trójgłowy (głowa długa)	150–300	–
Piersiowy większy	150–300	–
Ramienno-promieniowy	100–200	–
Dwugłowy ramienia	200–400	300–400
Nawrotny obły	100–200	–

Tabela II. Zalecane mięśnie i dawki preparatu Dysport® stosowane w leczeniu spastyczności kończyny dolnej z uwzględnieniem dawek leku zamieszczonych w obecnie obowiązującym programie NFZ

Mięsień	ChPL [j.]	Dawka ujęta w programie NFZ [j.]
Płaszczkowaty	300–550	300–550
Brzuchaty łydki (głowa przyśrodkowa)	100–450	100–450
Brzuchaty łydki (głowa boczna)	100–450	100–450
Piszczelowy tylny	100–250	100–250
Zginacz długi palców	50–200	50–200
Zginacz krótki palców	50–200	50–200
Zginacz długi palucha	50–200	50–200
Zginacz krótki palucha	50–100	50–100
Prosty uda	100–400	–
Mięśnie kulszowo-goleniowe	100–400	–
Przywodziciel wielki	100–300	–
Przywodziciel długi	50–150	–
Przywodziciel krótki	50–150	–
Smukły	100–200	–
Pośladkowy wielki	100–400	–

Wyjaśnienia skrótów użytych w Dodatku: NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; BoNT-A (*botulinum neurotoxin type 2*) — toksyna botulinowa typu A; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego

Tabela III. Zalecane mięśnie i dawki preparatu Xeomin® stosowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej z uwzględnieniem dawek leku zamieszczonych w obecnie obowiązującym programie NFZ

Mięsień	ChPL [j.]	Dawka ujęta w programie NFZ [j.]
Zginacz nadgarstka promieniowy	25–100	25–100
Zginacz nadgarstka łokciowy	20–100	20–100
Zginacz głęboki palców	25–100	40–100
Zginacz powierzchowny palców	25–100	40–100
Zginacz długi kciuka	10–50	10–50
Przywodziciel kciuka	5–30	5–30
Ramienny	25–100	25–100
Najszerszy grzbietu	25–150	–
Podłopatkowy	15–100	–
Obły większy	20–100	–
Piersiowy większy	20–200	–
Ramienno-promieniowy	25–100	25–100
Dwugłowy ramienia	50–200	75–200
Nawrotny czworoboczny	10–50	10–50
Nawrotny obły	25–75	25–75
Zginacz krótki kciuka	5–30	5–30
Przeciwstawiacz kciuka	5–30	5–30
Naramienny (cz. obojczykowa)	20–150	–

Tabela IV. Zalecane mięśnie i dawki preparatu Botox® stosowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej z uwzględnieniem dawek leku zamieszczonych w obecnie obowiązującym programie NFZ

Mięsień	ChPL [j.]	Dawka ujęta w programie NFZ [j.]
Zginacz nadgarstka promieniowy	15–60	15–60
Zginacz nadgarstka łokciowy	10–50	10–50
Zginacz głęboki palców	15–50	15–50
Zginacz powierzchowny palców	15–50	15–50
Zginacz długi kciuka	20	20
Przywodziciel kciuka	20	20
Dwugłowy ramienia	–	50–100

Tabela V. Zalecane mięśnie i dawki preparatu Botox® stosowane w leczeniu spastyczności kończyny dolnej z uwzględnieniem dawek leku zamieszczonych w obecnie obowiązującym programie NFZ

Mięsień	ChPL [j.]	Dawka ujęta w programie NFZ [j.]
Płaszczkowaty	75	75
Brzuchaty łydki (głowa przyśrodkowa)	75	75
Brzuchaty łydki (głowa boczna)	75	75
Piszczelowy tylny	75	75

Tabela VI. Zalecane mięśnie do iniekcji BoNT-A w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyny górnej z uwzględnieniem różnych preparatów BoNT-A

Mięsień	Dysport®	Xeomin®	Botox®
Zginacz nadgarstka promieniowy	+	+	+
Zginacz nadgarstka łokciowy	+	+	+
Zginacz głęboki palców	+	+	+
Zginacz powierzchowny palców	+	+	+
Zginacz długi kciuka	+	+	+
Przywodziciel kciuka	+	+	+
Ramienny	+	+	-
Najszerzy grzbietu	+	+	-
Podłopatkowy	+	+	-
Trójgłowy (głowa długa)	+	-	-
Piersiowy większy	+	-	-
Ramienno-promieniowy	+	+	-
Dwugłowy ramienia	+	+	-
Nawrotny czworoboczny	-	+	-
Nawrotny obły	+	+	-
Zginacz krótki kciuka	-	+	-
Przeciwstawiacz kciuka	-	+	-

Tabela VII. Zalecane mięśnie do iniekcji BoNT-A w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyny dolnej z uwzględnieniem różnych preparatów BoNT-A (Dysport®, Botox®)

Mięsień	Dysport®	Botox®
Płaszczkowaty	+	+
Brzuchaty łydki (głowa przyśrodkowa)	+	+
Brzuchaty łydki (głowa boczna)	+	+
Piszczelowy tylny	+	+
Zginacz długi palców	+	-
Zginacz krótki palców	+	-
Zginacz długi palucha	+	-
Zginacz krótki palucha	+	-
Prosty uda	+	-
Mięśnie kulszowo-goleniowe	+	-
Przywodziciel wielki	+	-
Przywodziciel długi	+	-
Przywodziciel krótki	+	-
Smukły	+	-
Pośladkowy wielki	+	-