

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia toksyną botulinową typu A (*abobotulinum toxin A*) pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej

Randomizowane badanie kliniczne

Jean-Michel Gracies, Alberto Esquenazi, Allison Brashear, Marta Banach, Serdar Kocer, Robert Jech, Svetlana Khatkova, Ján Benetin, Michele Vecchio, Peter McAllister, Jan Ilkowski, Stanisław Ochudło, France Catus, Anne Sophie Grandoulier, Claire Vilain, Philippe Picaut w imieniu grupy badawczej *International AbobotulinumtoxinA Adult Lower Limb Spasticity Study Group*

Przedrukowano za zgodą z: *Neurology* 2017; 89: 2245–2253

STRESZCZENIE

Cel: Wykazanie skuteczności jednorazowego wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A (*abobotulinum toxin A* [Dysport]) podawanej do mięśni kończyny dolnej w porównaniu z placebo u dorosłych z przewlekłym niedowładem połowicznym. Ocena długotrwałego bezpieczeństwa i skuteczności wielokrotnych wstrzyknięć.

Metody: W wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, kontrolą placebo i pojedynczym cyklem leczenia dorośli uczestnicy po co najmniej 6 miesiącach od udaru/uszkodzenia mózgu otrzymali pojedynczą iniekcję badanego leku (*abobotulinum toxin A* 1000 j., 1500 j., placebo) do mięśni kończyny dolnej. Po badaniu zasadniczym badanie przedłużono o rok w fazie otwartej, w trakcie której uczestnicy otrzymywali nie więcej niż 4 cykle leczenia (1000 j., 1500 j.) podawane w co najmniej 12-tygodniowych odstępach. Skuteczność leczenia oceniano według zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*) dla kompleksu mięśnia trójgłowego tydki (GSC, *gastrocnemius-soleus complex*; pierwszorzędowny punkt końcowy badania metodą podwójnie śle-

pej próby). W badaniu określono również odpowiedź na leczenie w łącznej ocenie lekarzy (PGA, *physician global assessment*), a także szybkość swobodnego chodu boso. Bezpieczeństwo leczenia stanowiło pierwszorzędowny punkt końcowy badania prowadzonego metodą próby otwartej.

Wyniki: Średnia zmiana (95-proc. przedział ufności) wartości MAS GSC w okresie od początku do 4. tygodnia (faza leczenia metodą podwójnie ślepej próby, n = 381) po jednorazowym podaniu leku wyniosła: -0,5 (od -0,7 do -0,4) (placebo, n = 128), -0,6 (od -0,8 do -0,5) (toksyna botulinowa typu A 1000 j., n = 125; p = 0,28 wobec placebo) i -0,8 (od -0,9 do -0,7) (toksyna abobotulinowa typu A 1500 j., n = 128; p = 0,009 wobec placebo). Średnie wartości oceny PGA w 4. tygodniu były następujące: 0,7 (0,5–0,9) (placebo), 0,9 (0,7–1,1) (1000 j.; p = 0,067 wobec placebo) i 0,9 (0,7–1,1) (1500 j.; p = 0,067). Szybkość chodu nie poprawiła się statystycznie znamienne w porównaniu z placebo. W 4. tygodniu 4. cyklu leczenia (faza otwarta) średnia zmiana oceny MAS GSC wyniosła -1,0. W cyklach badania w fazie otwartej odnotowano stopniową poprawę oceny PGA i szybkości chodu. W 4. tygodniu 4. cyklu leczenia średnia ocena PGA wyniosła 1,9, a szybkość chodu wzrosła o 25,3% (17,5–33,2), przy czym 16% uczestników badania osiągnęło szybkość ponad 0,8 m/s (odpowiadającą chodowi samodzielniemu; 0% na początku badania). Tolerancja leczenia była dobra i zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa toksyny abobotulinowej typu A.

Wnioski: Wśród pacjentów z przewlekłym niedowładem połowicznym jednorazowe podanie toksyny abobotulinowej typu A (Dysport, Ipsen) spowodowało obniżenie napięcia mięśniowego.

Adres do korespondencji: Prof. Jean-Michel Gracies

jean-michel.gracies@aphp.fr

This article was published in *Neurology* (2017).

doi: 10.1212/WNL.0000000000004687, Gracies J-M, et. al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb.

Randomized trial and extension

Copyright © 2017 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

on behalf of the American Academy of Neurology

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 86–99

Wydanie polskie: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Wielokrotne podanie leku w fazie rocznego przedłużenia badania zasadniczego było dobrze tolerowane oraz przyczyniło się do zwiększenia szybkości chodu i prawdopodobieństwa osiągnięcia chodu samodzielnego.

Numery identyfikacyjne na portalu Clinicaltrial.gov:

NCT01249404, NCT01251367.

Klasyfikacja dowodu naukowego: z fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby uzyskano dane naukowe klasy I, na podstawie których stwierdza się, że jednokrotne wstrzyknięcie toksyny botulinowej typu A u dorosłych z przewlekłym niedowładem spastycznym zmniejsza napięcie mięśniowe w kończynie dolnej. *Neurology*® 2017; 89: 2245–2253

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 86–99

GLOSARIUSZ

ANCOVA (*analysis of covariance*) — analiza kowariancji; **BoNT-A** (*botulinum toxin type A*) — toksyna botulinowa typu A; **CI** (*confidence interval*) — przedział ufności; **CS** (*coefficient of muscle shortening*) — współczynniki skracania mięśni; **EQ-5D** — *European Quality of Life*; **GSC** (*gastrocnemius-soleus complex*) — kompleks mięśnia trójgłowego łydki; **ITT** (*intent-to-treat*) — populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem; **MAS** (*Modified Ashworth Scale*) — zmodyfikowana skala Ashwortha; **PGA** (*physician global assessment*) — łączna ocena lekarza; **QoL** (*quality of*

life) — jakość życia; **SAE** (*serious adverse event*) — ciężkie działanie niepożądane; **SF-36** — *Short-Form Health Survey*; **TBI** (*traumatic brain injury*) — pourazowe uszkodzenie mózgu; **TEAE** (*treatment-emergent adverse event*) — działanie niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia

Niedowład połowiczy rozwijający się wskutek nabytego uszkodzenia mózgu może upośledzać zdolność poruszania się pacjenta w wyniku nieprawidłowego biernego i czynnego oporu mięśni antagonistycznych [1, 2]. U chorych z przewlekłym niedowładem połowicznym szybkość chodu stabilizuje się na niskim poziomie, uniemożliwiającym osiągnięcie trwałego chodu samodzielnego [3, 4]. Mała szybkość chodu i brak możliwości samodzielnego chodu stanowią poważny problem zdrowotny związany z postępującym pogarszaniem się stanu zdrowia [5, 6].

Domięśniowe wstrzyknięcie toksyny botulinowej typu A (BoNT-A, *botulinum toxin type A*), neurotoksyny wytwarzanej przez bakterię *Clostridium botulinum* [7], pozwala obniżyć napięcie mięśniowe na 12–16 tygodni lub dłużej, stanowiąc efektywną metodę leczenia nadreaktywności mięśni obserwowanej u chorych z niedowładem spastycznym [8–13]. Choć wiadomo, że toksyna botulinowa typu A (*abobotulinumtoxinA*) (Dysport; Ipsen Pharma, Wrexham, UK) obniża napięcie mięśniowe i poprawia stan chorego w przypadku spastyczności mięśni kończyny górnej i dolnej, to bezpieczeństwa leczenia obejmującego wielokrotne

wstrzyknięcia do mięśni kończyny dolnej i wpływu terapii na szybkość chodu pacjentów z niedowładem połowicznym jeszcze nie zbadano [8–13].

Dane uzupełniające dostępne na stronie Neurology.org

Afiliacje autorów podano na końcu artykułu.

Imiona i nazwiska współbadaczy umieszczono na stronie Neurology.org.

Pełna treść oświadczenia dotyczącego konfliktu interesów znajduje się na stronie Neurology.org. Informacje dotyczące finansowania oraz konfliktu interesów uznane przez autorów artykułu za istotne przedstawiono na końcu niniejszego artykułu. Koszty publikacji artykułu zostały pokryte przez firmę Ipsen.

Niniejszy artykuł opublikowano z otwartym dostępem, zgodnie z warunkami wersji 4.0 licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No-Derivatives License (CC BY-NC-ND), która pozwala na pobieranie i przekazywanie pracy pod warunkiem jej właściwego zacytowania. Treści pracy nie można w żaden sposób zmieniać ani wykorzystywać do celów komercyjnych bez zgody czasopisma.

W niniejszym badaniu oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia toksyną botulinową typu A u pacjentów z przewlekłym niedowładem połowicznym utrudniającym chodzenie. Leczenie oceniono w badaniu złożonym z fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, obejmującej jeden cykl terapii, oraz następującym po niej przedłużeniu prowadzonym metodą próby otwartej, w czasie której zrealizowano kilka cykli terapii.

Metody

Podstawowe pytanie badawcze

W badaniu metodą podwójnie ślepej próby oceniono, czy leczenie toksyną botulinową typu A skutecznie obniża napięcie mięśni kończyny dolnej mierzone z użyciem zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*). Niniejsze badanie dostarcza danych naukowych klasy I, na podstawie których stwierdza się, że jednokrotne wstrzyknięcie toksyny botulinowej typu A dorosłym z przewlekłym niedowładem spastycznym zmniejsza napięcie mięśniowe w kończynie dolnej.

Zatwierdzenie standardowego protokołu, rejestracje i zgody uczestników

Protokół badania oraz wszystkie dokumenty związane z badaniem zaakceptowała niezależna komisja bioetyczna. Badanie przeprowadzono zgodnie z postanowieniami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji dotyczącymi Dobrej Praktyki Klinicznej. Pisemną świadomą zgodę uzyskano od uczestników badania przed ich włączeniem do projektu (numery identyfikacyjne badań klinicznych — badanie metodą podwójnie ślepej próby: NCT01249404; badanie metodą otwartej próby: NCT01251367).

Badana populacja

Kryteria włączenia do badania były następujące: pacjenci chodzący w wieku 18–80 lat ze spastycznym niedowładem połowicznym powodującym zaburzenia chodu; szybkość swobodnego chodu boso 0,1–0,8 m/s mierzona w trakcie testu szybkości chodu na odcinku 10 m bez pomocy; jeden klinicznie zdefiniowany epizod udaru lub urazu mózgu, który wystąpił co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; ocena w skali MAS co najmniej 2 punkty dla kompleksu mięśnia trójgłowego łydki (GSC, *gastrocnemius-soleus complex*; pomiar przy wyprostowanym kolanie) u chorych uprzednio nieleczonych toksyną botulinową (brak uprzedniego wstrzyknięcia BoNT-A do mięśni chorej kończyny dolnej) lub co najmniej 3 punkty wśród uczestników uprzednio leczonych toksyną botulinową (≥ 4 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia BoNT-A); kąt spastyczności dla GSC większy lub równy 5° (skala Tardieu) [14]. Kryteria wyłączenia obejmowały: znaczne ograniczenie biernego zakresu ruchu w stawie biodrowym, kolanowym lub skokowym; stwierdzone uczulenie na BoNT lub substancje pomocnicze znajdujące się w preparacie toksyny botulinowej typu A; ciąża; ciężkie zaburzenia poznawcze uniemożliwiające udzielenie świadomej zgody na udział w badaniu. W protokole badania nie opisano wystandaryzowanego schematu fizjoterapii. W przypadku fizjoterapii ambulatoryjnej rozpoczętej przed badaniem schemat leczenia należało utrzymać do 4. tygodnia, a jeśli to możliwe — do końca badania. Cztery tygodnie przed badaniem ani w trakcie pierwszych 4 tygodni badania nie rozpoczynano fizjoterapii.

Schemat badania

Przedstawiony projekt składał się z dwóch badań. Pierwszym było wieloośrodkowe, prospek-

tywne badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i kontrolą placebo, w którym oceniano jeden cykl leczenia dorosłych z przewlekłym niedowładem połowicznym. Drugie to wieloośrodkowe, prospektywne przedłużenie badania zasadniczego III fazy prowadzone metodą otwartej próby w celu oceny kilku cykli leczenia. W badaniu uczestniczyły 52 ośrodki znajdujące się w Australii, Belgii, Czechach, Francji, Polsce, Portugalii, Rosji, na Słowacji, w Stanach Zjednoczonych, na Węgrzech i we Włoszech.

W trakcie badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby oceniono jednokrotne wstrzyknięcie toksyny botulinowej typu A w dawce 1000 j. lub 1500 j. albo placebo w mięsień płaszczkowaty i brzuchaty łydki oraz w co najmniej jeden inny (wybrany przez badacza) mięsień kończyny dolnej (e-Methods na stronie Neurology.org). W fazie otwartej badania uczestnicy mieli możliwość leczenia toksyną botulinową typu A podawaną w nie więcej niż 4 cyklach co 12 lub więcej tygodni przez nie dłużej niż 18 miesięcy. W obu badaniach mięśnie do podawania toksyny wybierano metodą stymulacji elektrycznej. W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w 1. cyklu leczenia wszyscy uczestnicy otrzymali badany lek w dawce 1500 j., z wyjątkiem osób, które doświadczyły działań niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE, *treatment-emergent adverse event*) w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. U tych osób podanie dawki 1500 j. stanowiło według badacza nieakceptowalne ryzyko, zatem otrzymały one badany lek w dawce 1000 j. W kolejnych cyklach toksyną botulinową typu A podawano zgodnie z decyzją badacza w dawce 1000 lub 1500 j. w 12., 16., 20. lub 24. tygodniu. Podanie kolejnej dawki badanego leku było możliwe po upływie 12 lub więcej tygodni (e-Methods). W 3. lub 4. cyklu leczenia, w zależności od decyzji badacza, możliwe było wykonanie towarzyszącego wstrzyknięcia badanego leku w dawce 500 j. w mięśnie kończyny górnej (przy utrzymaniu dawki całkowitej ≤ 1500 j.).

Cele badania

Celem pierwszorzędowym badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby było wykazanie skuteczności jednokrotnego podania toksyny botulinowej typu A do mięśni kończyny dolnej w porównaniu z placebo. Ocena bezpie-

czeństwa stanowiła cel drugorzędowy. Celem pierwszorzędowym badania fazy otwartej była ocena długotrwałego bezpieczeństwa wielokrotnego podawania toksyny botulinowej typu A. Ocena długotrwałej skuteczności stanowiła cel drugorzędowy.

Ocena rezultatów leczenia

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania metodą podwójnie ślepej próby była ocena zmiany napięcia mięśniowego w GSC (ocena w MAS przy wyprostowanym kolanie) w okresie od początku do 4. tygodnia leczenia. Drugorzędowymi punktami końcowymi, również mierzonymi po 4 tygodniach, były: odpowiedź na leczenie mierzona w ocenie łącznej lekarzy (PGA, *physician global assessment*) (skala 9-punktowa; od -4 [znaczące pogorszenie] do 4 [znacząca poprawa]) określanej przez innego badacza niż oceniający w MAS, a także zmiana szybkości swobodnego chodu boso bez pomocy na odcinku 10 m, w porównaniu z początkiem badania. Punkty końcowe badania obejmowały: średnią zmianę napięcia mięśnia płaszczkowatego (ocena w MAS przy zgiętym kolanie) od początku badania, poziom spastyczności (skala Tardieu; kąt zatrzymania ruchu X_{V1} , kąt zahamowania ruchu X_{V3} , stopień spastyczności Y), zakres czynnego zgięcia grzbietowego stawu skokowego (X_A) przy zgiętym i wyprostowanym kolanie [14] oraz kwestionariusze *Short-Form Health Survey* (SF-36) i *European Quality of Life* (EQ-5D). Ocena bezpieczeństwa obejmowała TEAE identyfikowane na podstawie bezpośrednich, nienaprowadzających pytań oraz samoistnych zgłoszeń, wyników badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, analizy elektrokardiograficznej (EKG) i przeciwciał neutralizujących (e-Methods). W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby oceniono identyczne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności. W niniejszym artykule przedstawiono kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności, obejmujące ocenę napięcia mięśniowego, PGA, szybkość swobodnego chodu boso, poziom spastyczności i czynny zakres ruchu [3, 14].

Randomizacja w badaniu metodą podwójnie ślepej próby

Uczestników badania poddano randomizacji (w stosunku 1:1:1) z użyciem schematu blokowego do grupy leczonej toksyną botulinową typu A w dawce 1000 j. lub 1500 j. albo do grupy przyjmującej

placebo, ze stratyfikacją według statusu leczenia toksyną botulinową na początku badania (uprzednio nieleczeni i uprzednio leczeni; e-Methods).

Analiza statystyczna

Obliczenie liczebności próby

Do badania metodą podwójnie ślepej próby należało objąć randomizacją 156 uczestników ($n = 52$ /badaną grupę), by wykazać statystycznie znamiennej zmianę oceny w MAS w okresie od początku do 4. tygodnia leczenia dla GSC (pierwszorzędowy punkt końcowy) przy dwustronnym odsetku błędów I rodzaju dla porównania wynoszącym 0,025% i 90% mocy statystycznej, przy założeniu średniej zmiany oceny w MAS na poziomie -0,9 w grupach poddanych aktywnemu leczeniu i -0,4 w grupie przyjmującej placebo, wspólnym odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*) wynoszącym 0,7 i 3% odsetka wypadnięć. Dla spełnienia założeń analizy punktów końcowych dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa należało uzyskać próbę złożoną z 348 objętych randomizacją uczestników (przy założeniu przejścia 97% uczestników badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby do badania prowadzonego metodą otwartej próby i 5% odsetka wypadnięć w każdym kolejnym cyklu leczenia). Ośrodki włączające do badania mniej niż 6 uczestników uznano za małe, a uzyskane z nich dane przedstawiono łącznie (e-Methods).

Faza badania prowadzonego

metodą podwójnie ślepej próby

Populacją pierwszorzędową wykorzystaną do analiz skuteczności była populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intent-to-treat*), obejmująca wszystkich poddanych randomizacji uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedno wstrzyknięcie badanego leku i uzyskali oceny w MAS określone na początku oraz w 4. tygodniu badania.

Zmodyfikowana skala Ashwortha obejmuje 6 stopni oceny: 0, 1, 1+, 2, 3 lub 4. Do celów analiz ilościowych stopień 1+ klasyfikowano jako 2, a pozostałe oceny zwiększono o 1, tak by uzyskać 6-punktowy zakres oceny MAS (0-5). W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego dane średnie oceniono z użyciem dwóch analiz kontrastowych wchodzących w skład pojedynczego modelu analizy kowariancji (ANCOVA, *analysis of covariance*) dla efektów mieszanych z uwzględnieniem wyjściowej oceny w MAS, wyjściowego statusu leczenia BoNT i ośrodka

badawczego jako czynników stałych (analizę *post hoc* przeprowadzono z użyciem modelu przekształcenia rang i proporcjonalnych szans, eliminującego potencjalny problem braku normalnego rozkładu danych [e-Results]). Aby skontrolować prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju w rodzinie testów, zastosowano dwuetapową metodę Hochberga (e-Methods) w celu wykazania wyższości którejkolwiek z dawek toksyny botulinowej typu A względem placebo. W przypadku oceny PGA przeprowadzono identyczne analizy uwzględniające wartości średnie uzyskane w 4. tygodniu badania. W celu odzyskania mocy statystycznej badania wykonano analizę *post hoc* wykorzystującą oceny rangowane w PGA oraz analizę proporcjonalnych szans. Do oceny pozostałych punktów końcowych wykorzystano pojedynczy model ANCOVA dla efektów mieszanych.

Faza badania prowadzonego metodą otwartej próby

Metody statystyki opisowej wykorzystano do oceny wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W analizach *post hoc* danych z podgrup pacjentów oceniono, czy zmiany szybkości chodu różniły się zależnie od czasu od momentu wystąpienia uszkodzenia mózgu i równoległego zastosowania fizjoterapii. W tych analizach określono również, czy uczestnicy badania zmienili kategorię szybkości chodu, określoną jako chód po domu ($< 0,4$ m/s), ograniczony chód samodzielny ($0,4$ – $0,8$ m/s) oraz chód samodzielny ($> 0,8$ m/s) [15]. Dodatkowe analizy *post hoc* przeprowadzono z użyciem współczynników korelacji Pearsona oszacowanych względem grupy terapeutycznej (początek–koniec badania) do oceny zależności liniowych między (1) czasem od wystąpienia uszkodzenia i zmianą szybkości chodu, (2) oceną złożoną X_A (X_A względem GSC + X_A względem mięśnia płaszczkowatego) i szybkością chodu. W dodatkowej analizie *post hoc* porównano zmianę szybkości chodu na odcinku 10 m mierzoną w 4. i 12. tygodniu, posługując się modelem dla pomiarów powtarzanych.

Ujawnienie danych z badania klinicznego

Wyniki badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (NCT01249404) opublikowano 1 sierpnia 2015 roku na stronie internetowej EudraCT. Wyniki przedłużenia badania zasadniczego, prowadzonego metodą otwartej próby (NCT01251367), opublikowano 31 marca 2017 roku na stronie internetowej EudraCT.

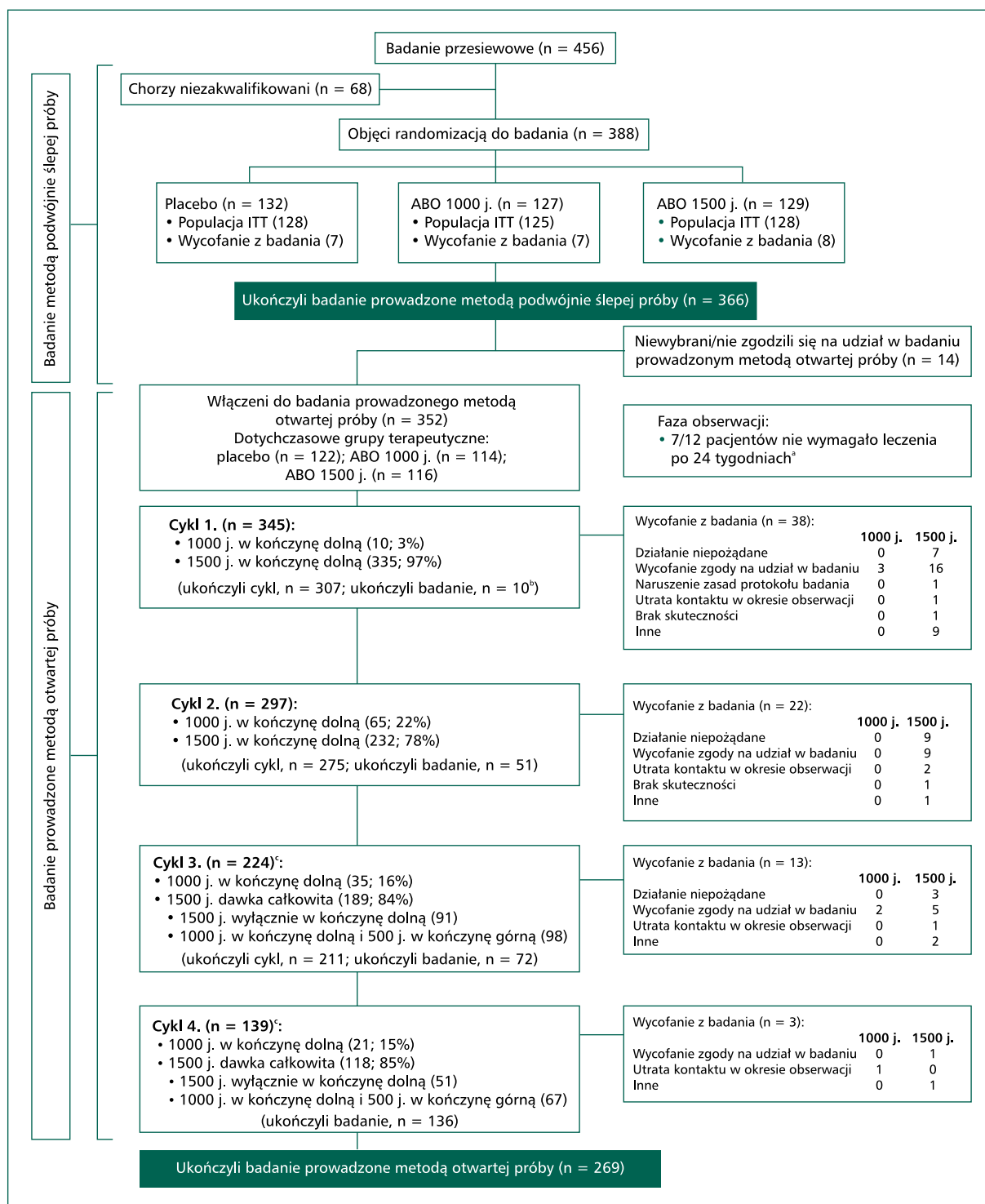
Wyniki

Charakterystyka badanej populacji

Spośród 381 uczestników badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (128 w grupie przyjmującej placebo, 125 w grupie leczonej 1000 j. toksyny botulinowej typu A, 128 w grupie leczonej 1500 j. toksyny botulinowej typu A; populacja ITT; początek badania: marzec 2011 r.; koniec badania: maj 2014 r.) 352 osoby kontynuowały udział w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (ryc. 1; początek badania: czerwiec 2011 r.; koniec badania: kwiecień 2015 r.). Charakterystykę uczestników badania przedstawiono w tabeli 1. U około 60% badanych stosowano towarzyszącą fizjoterapię, w tym w fazie prowadzonej metodą otwartej próby. Aby uwzględnić utratę rozciągliwości mięśnia brzuchatego łydki i mięśnia płaszczkowatego, retrospektywnie obliczono wyjściowe współczynniki skracania mięśni (CS, *coefficient of muscle shortening*) ($CS = [X_N - X_{V1}]/X_N$, gdzie X_N stanowi prawidłową oczekiwaną amplitudę [115° dla GSC; 120° dla mięśnia płaszczkowatego]) [16]. Wartość średnia (SD) CS na początku badania wyniosła 23,7% (8,5) dla GSC oraz 20,6% (7,9) dla mięśnia płaszczkowatego. Średni czas ekspozycji na leczenie (dane łączone z 2 badań) wyniósł 54 tygodnie. W tabeli e-1 wymieniono podane dawki leku w przeliczeniu na mięsień.

Skuteczność jednokrotnego wstrzyknięcia badanego leku (badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby)

Główne wyniki dotyczące skuteczności uzyskane po jednokrotnym wstrzyknięciu badanego leku przedstawiono w tabeli 2. W 4. tygodniu po jednokrotnym wstrzyknięciu toksyny botulinowej typu A w dawce 1500 j. uzyskano większą redukcję w MAS dla GSC niż w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,009$). Z kolei różnica między grupą leczoną 1000 j. toksyny botulinowej typu A i grupą przyjmującą placebo nie była znamienna statystycznie ($p = 0,28$). Zmniejszenie napięcia mięśniowego GSC w grupie otrzymującej dawkę 1500 j. w porównaniu z placebo obserwowane w 4. tygodniu po podaniu utrzymało się w 12. tygodniu badania (różnica dla grupy leczonej 1000 j. nie była znamienna statystycznie). Zmniejszenie napięcia mięśnia płaszczkowatego odnotowano w grupach otrzymujących obie dawki badanego leku, a efekt ten utrzymywał się w 4. i 12. tygodniu po podaniu (tab. e-2). Analizę eksploracyjną interakcji między leczeniem a ośrodkiem badawczym przedstawiono w części e-Results.



Rycina 1. Podział uczestników badania zależnie od dawki leku; ^aspośród 12 pacjentów w fazie obserwacyjnej 5 osób wymagało ponownego leczenia i rozpoczęło cykl 1. leczenia; 7 nie wymagało podania kolejnej dawki badanego leku. Spośród tych 7 pacjentów 3 osoby przedwcześnie wycofały się z badania, a 4 ukończyły je bez podania kolejnej dawki badanego leku; ^bw tym 2 osoby, które uczestniczyły w fazie obserwacji klinicznej i nie otrzymali dodatkowych wstrzyknięć toksyny botulinowej typu A (ABO, *abobotulinum toxin A*) w trakcie badania; ^cw 3. i 4. cyklu leczenia dozwolone było podawanie toksyny do mięśni spastycznej kończyny górnej; populacja ITT (*intent-to-treat*) — populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Tabela 1. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka uczestników (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby ^a				Badanie prowadzone metodą otwartej próby ^a , łącznie (n = 352)
	Placebo (n = 128)	ABO 1000 j. (n = 125)	ABO 1500 j. (n = 128)	Łącznie (n = 381)	
Średni wiek, lata (SD) (zakres)					
Uczestnicy ogółem	51,4 (12,9) (20–79)	53,2 (13,2) (24–77)	53,3 (12,0) (23–77)	52,6 (12,7) (20–79)	53,2 (12,7) (21–80)
Udar mózgu	54,3 (11,5)	55,4 (12,0)	54,9 (10,8)	54,8 (11,4)	55,1 (11,6)
Pourazowe uszkodzenie mózgu	37,4 (9,7)	38,5 (11,2)	38,3 (13,6)	38,0 (11,0)	39,1 (11,3)
Płeć, n (%)					
Mężczyźni	90 (70,3)	87 (69,6)	79 (61,7)	256 (67,2)	239 (67,9)
Kobiety	38 (29,7)	38 (30,4)	49 (38,3)	125 (32,8)	113 (32,1)
Masa ciała [kg] (SD)	79,7 (17,9)	79,6 (16,5)	80,1 (14,8)	79,8 (16,4)	79,9 (16,5)
Zajęta kończyna dolna, n (%)					
Lewa	74 (57,8)	64 (53,6)	68 (53,1)	209 (54,9)	194 (55,1)
Prawa	54 (42,2)	58 (46,4)	60 (46,9)	172 (45,1)	158 (44,9)
Przyczyna, n (%)					
Udar mózgu	106 (82,8)	109 (87,2)	116 (90,6)	331 (86,9)	309 (87,8)
Pourazowe uszkodzenie mózgu	22 (17,2)	16 (12,8)	12 (9,4)	50 (13,1)	43 (12,2)
Średni czas od wystąpienia zdarzenia, lata (SD)					
Udar mózgu	4,2 (3,7)	5,0 (5,5)	4,7 (5,3)	4,6 (4,9)	4,5 (4,8)
Pourazowe uszkodzenie mózgu	10,6 (13,1)	6,7 (7,4)	8,5 (5,3)	8,8 (10,0)	9,2 (10,1)
Uprzednio nieleczeni ^b , n (%)	81 (63,3)	82 (65,6)	80 (62,5)	243 (63,8)	226 (64,2)

^aDane z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem dotyczą badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby; dane z populacji bezpieczeństwa podano dla badania prowadzonego metodą otwartej próby; ^bbez uprzedniego leczenia zajętej kończyny dolnej jakąkolwiek postacią toksyny botulinowej; ABO (*abobotulinum toxin A*) — toksyna botulinowa typu A; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Zgodnie z wynikami zaplanowanej analizy żadna z dawek badanego leku nie była statystycznie znamiennej skuteczniejsza od placebo pod względem oceny PGA w 4. tygodniu badania (tab. e-2). Jednak rozkład wartości PGA w 4. tygodniu badania był silnie ukierunkowany, eliminując założenie dotyczące uzyskania normalnego rozkładu wartości umożliwiającego zbudowanie statystycznie prawidłowego i znamienego modelu ANCOVA. W analizie eksploracyjnej wykorzystującej rangowane oceny PGA wykazano, że obie dawki badanego leku są lepsze od placebo (tab. e-2). Nie stwierdzono żadnej różnicy dotyczącej szybkości swobodnego chodu boso ani w ocenie skali jakości życia (QoL, *quality of life*) między trzema badanymi grupami w okresie od początku do 4. czy 12. tygodnia badania (tab. e-2). Zmiany zakresu czynnego zgięcia grzbietowego stawu skokowego i spasty czności (X_{V1} , X_{V3} , Y) przedstawiono w części e-Results (ryc. e-1, tab. e-3).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych BoNT-A była podob-

na. Status leczenia BoNT-A w momencie rozpoczęcia badania (uprzednio leczony v. nieleczony) nie wpływał na wyniki dotyczące skuteczności (tab. e-4). Leczenie toksyną botulinową typu A wykazało podobną skuteczność zarówno wśród chorych po udarze mózgu, jak i po pourazowym uszkodzeniu mózgu (TBI, *traumatic brain injury*) (tab. e-5).

Wpływ wielokrotnego wstrzyknięcia badanego leku (badanie otwarte)

Od tego momentu przedstawiono wyniki dla danych łączonych obejmujących obie dawki badanego leku, ponieważ uczestnicy tego badania mogli zmieniać dawkę toksyny botulinowej typu A między cyklami leczenia zależnie od potrzeby klinicznej. Wynikało to również z faktu, że wyniki uzyskane w odniesieniu do poszczególnych dawek badanego leku w fazie badania otwartego były podobne. Zmniejszenie napięcia mięśniowego odnotowane w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (tab. 2) utrzymywało się na stabilnym poziomie, począwszy od 4. tygodnia

Tabela 2. Oceny w zmodyfikowanej skali Ashwortha uzyskane dla kompleksu mięśnia trójgłowego łydki w fazie badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Miary skuteczności	Placebo (n = 128)	ABO 1000 j. (n = 125)	ABO 1500 j. (n = 128)
Średnia na początku badania (SD)	3,9 (0,5)	3,8 (0,5)	3,7 (0,5)
Średnia w 4. tygodniu badania (SD)	3,4 (0,8)	3,2 (0,9)	3,1 (0,9)
Średnia LS (95% CI) ^a	-0,5 (od -0,7 do -0,4)	-0,6 (od -0,8 do -0,5)	-0,8 (od -0,9 do -0,7)
Wartość p wobec placebo	-	0,2859	0,0091
Średnia w 12. tygodniu badania (SD)	3,5 (0,7)	3,4 (0,7)	3,3 (0,9)
Średnia LS (95% CI) ^a	-0,4 (od -0,5 do -0,2)	-0,4 (od -0,5 do -0,2)	-0,6 (od -0,7 do -0,4)
Wartość p wobec placebo	-	0,9536	0,0324

^aZarówno średnie najmniejsze kwadraty (LS, *smallest squares*) dla każdej grupy terapeutycznej i porównań metod leczenia, jak i wartości p uzyskano na podstawie analizy kowariancji z wykorzystaniem modelu zmiany wartości parametrów od początku badania, w którym zmienne towarzyszące stanowiły: rodzaj leczenia, ocena wyjściowa, status leczenia toksyną botulinową na początku badania, ośrodek; ABO (*abobotulinum toxin A*) — toksyna botulinowa typu A; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

2. cyklu leczenia, osiągając wartość -0,9 w przypadku GSC (ryc. 2A) i -1,1 w przypadku mięśnia płaszczkowatego w porównaniu z początkiem badania. Począwszy od badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wartość oceny PGA nieustannie się poprawiała, osiągając poziom 1,9 punktu w 4. tygodniu 4. cyklu leczenia (ryc. 2B). Począwszy od początku badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby szybkość swobodnego chodu boso stopniowo się zwiększała między kolejnymi cyklami leczenia, osiągając wartość +25,35% (95-proc. przedział ufności 17,48–33,21) w 4. tygodniu 4. cyklu terapii (ryc. 2C). Porównując cykle terapii, większą poprawę odnotowano w 12. niż w 4. tygodniu cyklu (ryc. 2C; $p < 0,001$, tab. e-6). Na podstawie korelacji między czasem od wystąpienia zdarzenia i zwiększeniem szybkości chodu stwierdzono, że im krótszy czas od zdarzenia (udar mózgu lub TBI), tym większa poprawa tego parametru (e-Results, tab. e-7 i e-8). Zmiany zakresu biernego i czynnego zgięcia grzbietowego stawu skokowego oraz spastyczności (X_{V1} , X_{V3} , X_A , Y) przedstawiono w części e-Results (ryc. e-1, tab. e-3). W przypadku QoL do 4. tygodnia 4. cyklu leczenia stwierdzono średni wzrost wyjściowej oceny składowej fizycznej w kwestionariuszu SF-36 (+2,80; SD 6,65) i w wizualnej skali analogowej EQ-5D (+5,5; SD 21,0).

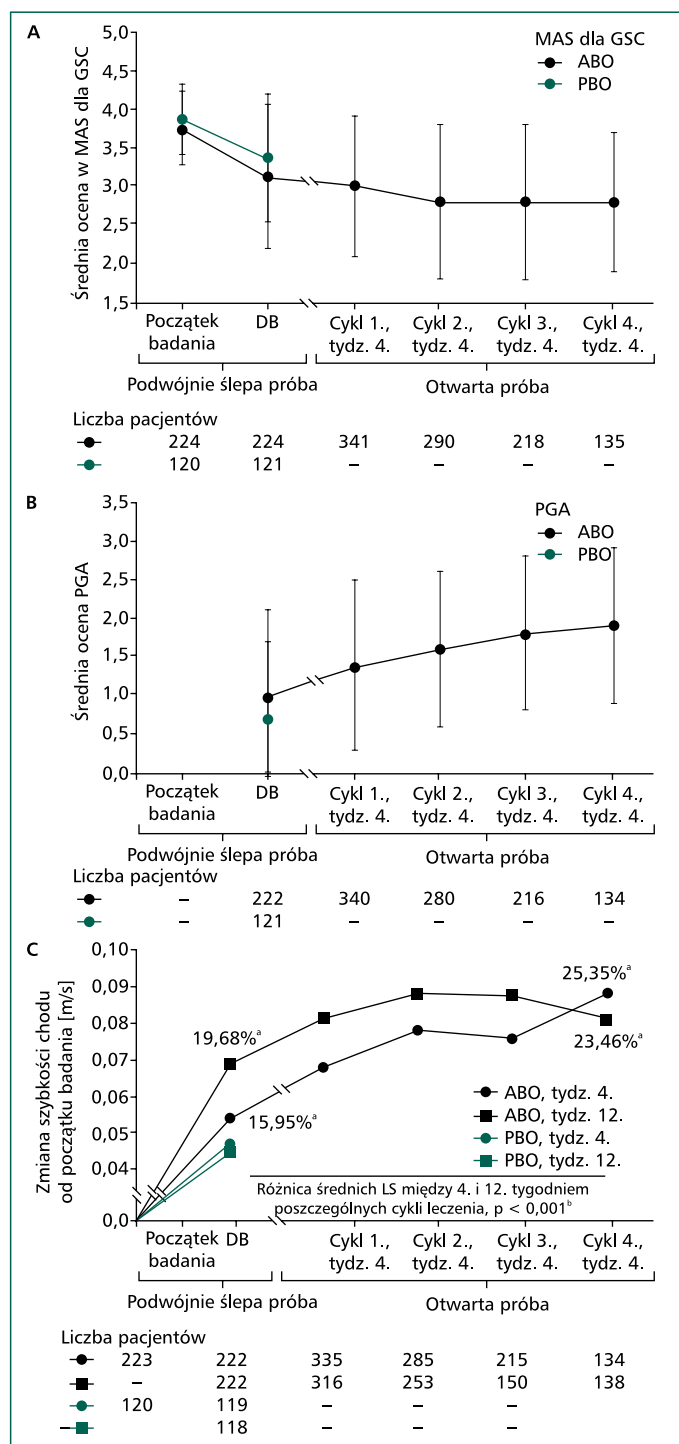
Czas do wznowienia leczenia

Spośród uczestników otrzymujących toksynę botulinową typu A w badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontynuujących leczenie w cyklu 1. badania prowadzonego metodą otwartej próby, według opinii badacza 20,1%

osób nie wymagało kolejnego wstrzyknięcia w 12. tygodniu (u 9,8% wykonano kolejne wstrzyknięcie w 16. tygodniu, u 4,9% — w 20. tygodniu, u 4 5,4% w — 24. tygodniu lub później). W przypadku 2. cyklu fazy otwartej 32% pacjentów nie otrzymało kolejnego wstrzyknięcia badanego leku w 12. tygodniu (u 16,5% wykonano kolejne wstrzyknięcie w 16. tygodniu, u 8,8% — w 20. tygodniu, u 6,7% — w 24. tygodniu lub później). W 3. cyklu fazy otwartej 15,2% uczestników nie otrzymało kolejnej dawki leku w 12. tygodniu.

Bezpieczeństwo

Częstość występowania TEAE po jednokrotnym wstrzyknięciu badanego leku (badanie metodą podwójnie ślepej próby) była nieco większa w grupach leczonych toksyną botulinową typu A niż w grupie przyjmującej placebo (tab. 3). Większość TEAE miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wiązała się z badanym lekiem. Ogólnie TEAE obejmowały najczęściej upadki, ból kończyny i osłabienie mięśni (*zob.* e-Results i tab. e-9). Sześciu uczestników (po 2/grupę) wycofało się z badania z powodu TEAE, takich jak: zatorowość płucna, utrata przytomności (grupa przyjmująca placebo); ból stawów, rak trzustki (grupa leczona 1000 j. toksyny botulinowej typu A); uogólnione osłabienie mięśni (grupa leczona 1500 j. toksyny botulinowej typu A). Wśród 17 uczestników badania zaobserwowano 20 ciężkich działań niepożądanych (SAE, *serious adverse event*), które były równomiernie rozłożone między grupami. W badaniu odnotowano 2 zgony (1 w związku z zatorowością płucną i 1 „z przyczyn naturalnych”; oba w grupie przyjmującej placebo). Jedno SAE było



Rycina 2. Główne wyniki dotyczące skuteczności dawki toksyny botulinowej typu A (ABO, *abobotulinum toxin A*): **A.** Ocena w zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*) dla kompleksu mięśnia trójgłowego tydki (GSC, *gastrocnemius-soleus complex*); **B.** Średnia ocena odpowiedzi na leczenie w ocenie łącznej lekarza (PGA, *physician global assessment*) na początku lub w 4. tygodniu badania i w cyklach leczenia; **C.** Średnia zmiana szybkości swobodnego chodu bosu od początku do 4. i 12. tygodnia każdego cyklu leczenia. Początek badania odnosi się do początku badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (DB, *double-blind*), przed podaniem pierwszego wstrzyknięcia badanego leku. Słupki błędów w panelach A i B przedstawiają odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*); ^aprocentowa poprawa od początku badania; ^banaliza *post hoc*, w której porównano zmianę szybkości chodu na odcinku 10 m w okresie od początku do 4. i 12. tygodnia badania z użyciem modelu dla pomiarów powtarzanych; większą poprawę odnotowano w 12. tygodniu w porównaniu z 4. tygodniem cyklu leczenia; LS (*smallest squares*) — najmniejsze kwadraty; PBO — placebo

Tabela 3. Podsumowanie działań niepożądanych pojawiających się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE, *treatment-emergent adverse event*) po wstrzyknięciach toksyny botulinowej typu A w poszczególnych cyklach leczenia (populacja bezpieczeństwa)

Zdarzenia, n (%) (liczba zdarzeń)	Badanie metodą podwójnie ślepej próby	Badanie otwarte			
		Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.
Placebo	n = 130				
TEAE	41 (31,5) (94)	–	–	–	–
TEAE związane z badanym leczeniem	8 (6,2) (13)	–	–	–	–
AESI pojawiające się w trakcie leczenia	7 (5,4) (7)	–	–	–	–
SAE	7 (5,4) (9)	–	–	–	–
ABO 1000 j. (LL)	n = 127	n = 10	n = 65	n = 133	n = 88
TEAE	55 (43,3) (112)	4 (40,0) (6)	23 (35,4) (47)	37 (27,8) (79)	15 (17,0) (33)
TEAE związane z badanym leczeniem	15 (11,8) (18)	1 (10,0) (1)	6 (9,2) (8)	6 (4,5) (9)	3 (3,4) (5)
AESI pojawiające się w trakcie leczenia	6 (4,7) (8)	1 (10,0) (1)	2 (3,1) (2)	8 (6,0) (9)	3 (3,4) (5)
SAE	5 (3,9) (5)	0 (0,0) (0)	0 (0,0) (0)	5 (3,8) (5)	2 (2,3) (4)
ABO 1500 j. (LL)	n = 128	n = 335	n = 232	n = 91	n = 51
TEAE	52 (40,6) (109)	136 (40,6) (284)	74 (31,9) (157)	10 (11,0) (18)	6 (11,8) (14)
TEAE związane z badanym leczeniem	16 (12,5) (27)	42 (12,5) (61)	17 (7,3) (31)	1 (1,1) (1)	2 (3,9) (3)
AE pojawiające się w trakcie leczenia	13 (10,2) (16)	30 (9,0) (34)	22 (9,5) (24)	2 (2,2) (2)	2 (3,9) (2)
SAE	5 (3,9) (6)	23 (6,9) (30)	14 (6,0) (16)	2 (2,2) (2)	0 (0,0) (0)

AESI (*adverse event of special interest*) — działanie niepożądane szczególnego zainteresowania; SAE (*serious adverse event*) — ciężkie działanie niepożądane; ABO (*abobotulinumtoxinA*) — toksyna botulinowa typu A; LL (*lower limb*) — kończyna dolna

prawdopodobnie związane z rozprzestrzenieniem się toksyny z miejsca podania (uogólnione osłabienie mięśni, 1500 j. toksyny botulinowej typu A).

W przedłużeniu badania zasadniczego, prowadzonym metodą otwartej próby, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania TEAE w odniesieniu do obu ocenianych dawek między cyklami leczenia (tab. 3). Należy przy tym uwzględnić, że większość uczestników opuszczających badanie między cyklami leczenia osiągnęła maksymalny czas trwania badania (ryc. 1). Większość TEAE miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Odnotowano upadki i osłabienie mięśniowe (tab. e-9), a 9 z 345 pacjentów (2,6%) doznało złamań, które występowały we wszystkich cyklach badania fazy otwartej. Łącznie 19 uczestników wycofało się z badania z powodu TEAE, przy czym w 11 przypadkach stwierdzono, że te zdarzenia były związane z badanym leczeniem. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 11% uczestników badania we wszystkich cyklach leczenia. W badaniu odnotowano 2 zgony (samobójstwo i niewydolność oddechowa; oba przypadki w grupie leczzonej 1500 j. toksyny botulinowej typu A), które się nie wiązały z badanym leczeniem. Czterech uczestników przyjmujących toksynę botulinową typu A

w dawce 1500 j. zgłosiło 5 SAE sugerujących odległe rozprzestrzenienie się toksyny z miejsca podania (3 przypadki uogólnionego osłabienia mięśniowego, 2 przypadki dysfagii; e-Results). W związku z tym 1 pacjent wycofał się z badania, 1 (2 SAE) otrzymał badany lek w dwóch kolejnych cyklach leczenia, a 2 wycofało się z przyczyn niezależnych.

Nie stwierdzono żadnych znamienych statystycznie zmian w badaniach hematologicznych ani biochemicznych, ani też klinicznie istotnych zmian parametrów życiowych czy zapisu EKG. U żadnego uczestnika badania nie odnotowano serokonwersji przeciwciał neutralizujących (wyjściowe miana przeciwciał podano w części e-Results).

Dyskusja

W niniejszym dużym, międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu określającym dawkowanie badanego leku, prowadzonym z kontrolą placebo, oceniono wpływ jednokrotnego wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A w dawce 1500 j. u pacjentów z przewlekłym niedowładem połówicznym na zmniejszenie napięcia mięśniowego (MAS dla GSC) w 4. ($p = 0,009$) i 12. ($p = 0,03$)

tygodniu. We wstępnie zaplanowanych analizach nie stwierdzono statystycznie znamiennej zmiany wartości oceny PGA ani statystycznie znamiennej różnicy między toksyną botulinową typu A i placebo dotyczącej poprawy szybkości chodu po jednym cyklu leczenia.

W badaniu metodą podwójnie ślepej próby w grupie przyjmującej placebo odnotowano zwiększenie szybkości chodu o 0,05 m/s, co jest zgodne z wynikami dotychczasowych badań z kontrolą placebo, w których oceniano leczenie toksyną botulinową pacjentów z niedowładem połowicznym (+0,04 m/s i +0,03 m/s w grupie przyjmującej placebo w 4. tygodniu od podania) [17, 18]. Zmiany szybkości chodu przedstawione w niniejszej pracy należy interpretować ostrożnie, ponieważ w żadnym badaniu nie oceniono wpływu wielokrotnego podania placebo. Choć w zaplanowanej analizie stopień istotności statystycznej dla różnicy oceny PGA między grupami leczoną toksyną botulinową typu A i otrzymującą placebo wyniósł $p = 0,06$, to w nieparametrycznych analizach *post hoc* odnotowano statystycznie znaczącą ($p = 0,04$) poprawę oceny PGA w grupach stosujących obie dawki badanego leku.

W rocznym przedłużeniu zasadniczego badania, prowadzonym metodą otwartej próby, stwierdzono, że wielokrotne wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A (obie dawki) są dobrze tolerowane, a ich podawanie wiąże się z postępującą poprawą oceny PGA, zmniejszeniem spastyczności (kąt zahamowania ruchu), poprawą zakresu czynnego zgięcia grzbietowego stawu skokowego, zwiększeniem szybkości chodu i poprawą QoL. Po 3. iniekcji badanego leku obserwowano stałą poprawę funkcjonalną przy jednoczesnej stabilizacji napięcia mięśniowego i biernego zakresu ruchu. We wszystkich cyklach leczenia łącznie 15–32% uczestników nie wymagało kolejnej iniekcji w 12. tygodniu od podania badanego leku.

W trakcie leczenia obiema dawkami toksyny botulinowej typu A w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby odnotowano zmniejszenie średniej oceny wyjściowej w skali MAS do +1, które nastąpiło w 4. tygodniu 2. cyklu leczenia. Stabilizacja oceny w skali MAS oraz X_{V1} , obserwowana powyżej wspomnianego punktu czasowego, może odzwierciedlać resztkowe zmiany strukturalne mięśni łydek nieodpowiadające na BoNT, jak sugeruje wartość CS większa lub równa 20% [16, 19]. Z kolei nieustanna poprawa kąta zatrzymania ruchu oraz czynnego zginania grzbietowego stawu skokowego może odzwierciedlać wygaszenie

rosnącej liczby jednostek ruchowych rekrutowanych w odpowiedzi na szybkie rozciągnięcie (X_{V3}) i współskurcz (X_A), obserwowane w trakcie powtarzanych wstrzyknięć BoNT.

Ogólnie wśród pacjentów z przewlekłym (> 9 miesięcy) niedowładem połowicznym po udarze mózgu szybkość chodu stabilizuje się na poziomie około 0,7 m/s [4, 20, 21]. Spośród 136 uczestników otrzymujących 4 cykle leczenia 16% osiągnęło szybkość chodu ponad 0,8 m/s (wobec 0% na początku badania), tj. wartość graniczną oznaczającą chód samodzielny [15]. Niniejsze zwiększenie szybkości chodu korelowało z jednoczesnym stopniowym wzrostem oceny PGA (podawanej przez lekarzy) i QoL (podawanej przez uczestników). Poprawa szybkości chodu była konsekwentnie większa w 12. niż w 4. tygodniu badania, co kontrastuje z wynikami dotyczącymi pozostałych miar rezultatów leczenia i wynikami dotychczasowych badań z kontrolą placebo służących ocenie BoNT [8, 10, 13]. Sytuacja ta prawdopodobnie wynikała z czynnościowego charakteru tego parametru. Wzrost szybkości chodu o 25% i osiągnięcie możliwości samodzielnego chodu przez 16% uczestników stanowią znaczące osiągnięcia w przypadku pacjentów z przewlekłym niedowładem połowicznym, poprawiające QoL [15, 22, 23]. Choć po 4 tygodniach od jednokrotnego wstrzyknięcia badanego leku (badanie metodą podwójnie ślepej próby) obserwowano niewielki wpływ leczenia na szybkość chodu oraz zakres czynnego zgięcia grzbietowego stawu skokowego, to zwiększenie szybkości chodu i zakresu czynnego zgięcia grzbietowego mierzonego przy wyprostowanym kolanie (tab. e-10) po 1 roku powtarzanych wstrzyknięć może być powiązane ze skumulowanym w czasie działaniem leku. Oznacza to również konieczność uwzględnienia okresów adaptacji, w czasie których pacjenci dostosowują swój wzorzec chodu do ograniczonego nasilenia współskurczów i do zwiększonego zakresu ruchów, zapewnionych przez toksynę botulinową typu A.

Wielopunktowe iniekcje obu dawek toksyny botulinowej typu A w dystalne (głównie mięsień brzuchaty łydki, mięsień płaszczkowaty i piszczelowy tylny) lub proksymalne (np. mięśnie grupy tylnej uda, przywodziciele) mięśnie kończyny dolnej były dobrze tolerowane w trakcie powtarzanych cykli leczenia prowadzonego metodą otwartej próby, a profil bezpieczeństwa leku nie różnił się od znanego z dotychczasowych doświadczeń [10, 11].

Dane uzyskane w przedłużeniu badania zasadniczego, prowadzonym metodą otwartej próby, należy rozważać w kontekście braku substancji porównawczej (placebo) oraz coraz mniejszej liczby pacjentów w wyniku ukończenia lub wycofywania się z badania. Nadal rozbieżność między niektórymi wynikami leczenia stabilizującymi się na pewnym poziomie poprawy na długo przed innymi stanowi interesujące spostrzeżenie u pacjentów z przewlekłym niedowładem spastycznym. Wprowadzenie ukierunkowanego wywiadu dotyczącego sprawności chodu w życiu codziennym mogłoby zoptymalizować jego ocenę [23].

Odnosnie do optymalnego dawkowania badanego leku u dorosłych ze spastycznym niedowładem kończyny dolnej mimo że w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego jedynie dawka 1500 j. pozwoliła uzyskać efekt znamieny statystycznie, to w przypadku oceny tylko mięśnia płaszczkowatego statystycznie znamienne różnice obserwowano po podaniu obu dawek leku w porównaniu z placebo. Ponadto wyniki uzyskane po wielokrotnych iniekcjach obu dawek leku były podobne. Łączna ocena tych danych prowadzi do wniosku, że wśród dorosłych ze spastycznym niedowładem kończyny dolnej należy prawdopodobnie rozważać stosowanie dawek toksyny botulinowej typu A wynoszących do 1500 j., dostosowanych indywidualnie do nasilenia niedowładu i założeń dotyczących leczenia danego pacjenta. Uwzględniając maksymalną dawkę toksyny botulinowej typu A zarejestrowaną w różnych krajach do leczenia mięśni kończyny górnej i dolnej, dawkę leku niewykorzystaną w trakcie leczenia kończyny dolnej można podać w kończynę górną, zależnie od priorytetów i potrzeb pacjenta [13].

Wśród uczestników z przewlekłym niedowładem połowicznym jednokrotne wstrzyknięcie toksyny botulinowej typu A zmniejszyło napięcie mięśniowe (ocena w skali MAS dla GSC). Zaobserwowana poprawa była ustabilizowana w czasie. Chociaż w zaplanowanej analizie danych z badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby ocena PGA ani szybkość chodu nie poprawiły się znamienne statystycznie w porównaniu z placebo (ocena PGA poprawiła się znamienne statystycznie w analizie nieparametrycznej *post hoc*), to w rocznym leczeniu prowadzonym metodą otwartej próby obejmującym wielokrotne podanie toksyny botulinowej typu A stwierdzono stałą poprawę szybkości chodu oraz oceny PGA i QoL. Ponadto 16% uczestników osiągnęło szybkość chodu odpowiadającą możliwości cho-

du samodzielnego. Jest to pierwsze doniesienie wykazujące tak istotną poprawę czynnościową w zakresie chodu i QoL w opisanej populacji przewlekle chorych otrzymujących wielokrotne wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A (badanie prowadzone metodą otwartej próby), przy równoczesnym braku wystandaryzowanej fizjoterapii w protokole. Dodatkowe badania nad schematami leczenia obejmującymi wielokrotne wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A z równoległą i dopasowaną do potrzeb pacjenta rehabilitacją pomogłyby określić, czy wśród pacjentów z przewlekłym niedowładem połowicznym możliwe jest osiągnięcie jeszcze większych korzyści.

Afilacje autorów

Z: AFE 7377 BIOTN (J.-M.G.), *Université Paris-Est, Hospital Albert Chenevier-Henri Mondor, Service de Rééducation Neurolocomotrice*, Créteil, Francja; *Gait and Motion Analysis Laboratory (A.E.)*, Moss Rehab, Elkins Park, PA; *Department of Neurology (A.B.)*, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC; *Katedra Neurologii (M.B.)*, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, Polska; *Centre de Rééducation de l'Hôpital du Jura (S. Kocer)*, Porrentruy, Szwajcaria; *Department of Neurology (R.J.)*, *First Faculty of Medicine, Charles University and General Faculty Hospital*, Praga, Czechy; *Neurology Department (S. Khatkova)*, *Federal State Hospital, Treatments and Rehabilitation Center of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation*, Moskwa, Rosja; *Department of Neurology (J.B.)*, *Faculty of Medicine, Slovak Medical University in Bratislava and University Hospital Bratislava*, Bratislava, Słowacja; *Department of Medical Sciences (M.V.)*, *UOC Physical Medicine and Rehabilitation, AOU "OVE-Policlinico"*, Katania, Włochy; *New England Institute for Neurology and Headache (P.M.)*, Stamford, CT; *NZOZ Neuro-Card (J.I.)*, Ilkowski Partner, Wierzbowa, Poznań; *Oddział Neurologii Wiekii Podeszłego (S.O.)*, Centralny Szpital Kliniczny, Katowice, Polska; *Assessoria Croissance (F.C.)*, Santiago, Chile; *Ipsen Innovation (A.S.G., C.V., P.P.)*, Les Ulis, Francja.

Wkład autorów

J.-M.G. przedstawił pomysł i opracował schemat badania, uczestniczył w kwalifikacji uczestników do badania, a także w analizie, gromadzeniu oraz interpretacji danych i przygotowaniu projektu artykułu. A.E. i A.B. przedstawili pomysł i opracowali schemat badania, uczestniczyli w kwalifikacji uczestników do badania, a także w analizie, gromadzeniu oraz interpretacji danych, w recenzji krytycznej oraz weryfikacji artykułu. M.B., S. Kocer, R.J., S. Khatkova, J.B., M.V.,

P.M., J.I. i S.O. uczestniczyli w kwalifikacji pacjentów do badania, gromadzeniu i interpretacji danych oraz recenzji krytycznej i weryfikacji artykułu. A.S.G. zajmowała się opracowaniem statystycznym wyników badania oraz analizą i interpretacją danych, uczestniczyła również w przygotowaniu projektu oraz recenzji krytycznej artykułu pod kątem dokładności danych. F.C. przedstawiła pomysł i opracowała schemat badania, uczestniczyła również w analizie i interpretacji danych oraz w recenzji krytycznej i weryfikacji artykułu. P.P. przedstawił pomysł i opracował schemat badania, uczestniczył również w analizie i interpretacji danych oraz w recenzji krytycznej i weryfikacji artykułu. C.V. uczestniczyła w analizie i interpretacji danych oraz w przygotowaniu projektu artykułu. Wszyscy autorzy zaakceptowali ostateczną wersję artykułu przesłaną do druku.

Podziękowania

Autorzy artykułu składają podziękowania uczestnikom badania oraz członkom ich rodzin, jak również Sylvii Guillory (z firmy Ipsen) za koordynację badania.

Źródło finansowania

Przedstawione badanie sfinansowała firma Ipsen. Jean-Michel Gracies napisał pierwszą wersję artykułu. Techniczne wsparcie medyczne tekstu (redakcja techniczna, przygotowanie rycin i tabel) zapewniła Catherine Risebro z firmy Mudskipper Business Ltd. i sfinansowała firma Ipsen. Za organizację przedstawionego badania klinicznego była odpowiedzialna firma INC Research. Koszty publikacji artykułu pokryła firma Ipsen.

Ujawnienie konfliktu interesów

J.-M. Gracies pełnił funkcję konsultanta i otrzymał granty na badania naukowe od firm Allergan, Ipsen i Merz. Otrzymał też wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. A. Esquenazi otrzymał środki finansowe na badania naukowe od firm Ipsen i Allergan. Otrzymał też wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. A. Brashear pełniła funkcję konsultanta dla firm Ipsen, Worldmeds i Revance w trakcie opracowywania protokołu badania. Otrzymała też środki finansowe na badania naukowe i dotację wynagrodzenia od *National Institute of Neurologic Disorders and Stroke*. Konflikt interesów autorki jest odpowiednio zarządzany, a jej wynagrodzenie jest wypłacane przez *Wake Forest School of Medicine*. Wszystkie środki finansowe za niniejsze oraz pozostałe badania kliniczne są wypłacane na konto *Wake Forest School of Medicine*. Autorka otrzymała wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania

klinicznego od firmy Ipsen. M. Banach otrzymała pokrycie kosztów szkolenia i zjazdów od firm Ipsen i Merz. Otrzymała też wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. S. Kocer pełnił funkcję konsultanta dla firmy Ipsen; otrzymał pokrycie kosztów szkolenia od firm Ipsen i Merz. Otrzymał też wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. R. Jech otrzymał granty od: Fundacji Nauki Czeskiej, czeskiego Ministerstwa Zdrowia, czeskiego Ministerstwa Edukacji i Uniwersytetu Karola w Pradze, a także wynagrodzenia od firmy Ipsen za konsultacje i wykłady. Otrzymał też wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. S. Khatkova otrzymała pokrycie kosztów szkolenia i zjazdów od firm: Ipsen, Merz i Allergan. Otrzymała też wynagrodzenie od firmy Ipsen za prowadzenie niniejszego badania klinicznego. J. Benetin otrzymał wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. M. Vecchio otrzymał wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. P. McAllister otrzymał wynagrodzenie za konsultacje, pracę w klubie prelegentów i prowadzenie badań klinicznych od firm: Allergan, Ipsen i Merz. Otrzymał też wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. J. Ilkowski otrzymał wynagrodzenie za prowadzenie badań klinicznych od firm: Ipsen, Merz i Allergan. Otrzymał też wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. S. Ochudło otrzymał wynagrodzenie za prowadzenie niniejszego badania klinicznego od firmy Ipsen. F. Catus jest konsultantką firmy Ipsen. A. Grandoulier jest konsultantką firmy Ipsen. C. Vilain jest pracownikiem firmy Ipsen. P. Picaut jest pracownikiem firmy Ipsen. Pełna treść oświadczeń dotyczących konfliktu interesów znajduje się na stronie Neurology.org.

Otrzymano 30 marca 2017 r. Przyjęto w wersji ostatecznej 9 września 2017 r.

PIŚMIENNICTWO

1. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis: I: paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005; 31: 535–551.
2. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 111–122.
3. Moseley AM, Lanzarone S, Bosman JM, et al. Ecological validity of walking speed assessment after traumatic brain injury: a pilot study. *J Head Trauma Rehabil*. 2004; 19: 341–348.
4. Hutin E, Pradon D, Barbier F, Bussel B, Gracies JM, Roche N. Walking velocity and lower limb coordination in hemiparesis. *Gait Posture*. 2012; 36: 205–211.
5. Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 314–322.
6. Perera S, Patel KV, Rosano C, et al. Gait speed predicts incident disability: a pooled analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71: 63–71.

7. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 70: 1691–1698.
8. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, et al. 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: 2402–2406.
9. Bakheit AM, Fedorova NV, Skoromets AA, Timerbaeva SL, Bhakta BB, Coxon L. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1558–1561.
10. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61: 265–269.
11. Hesse S, Jahnke MT, Luecke D, Mauritz KH. Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett*. 1995; 201: 37–40.
12. Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*. 2005; 27: 176–184.
13. Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. 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: 992–1001.
14. Gracies JM, Bayle N, Vinti M, et al. Five-step clinical assessment in spastic paresis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010; 46: 411–421.
15. Schmid A, Duncan PW, Studenski S, et al. Improvements in speed-based gait classifications are meaningful. *Stroke*. 2007; 38: 2096–2100.
16. Gracies JM. Coefficients of impairment in deforming spastic paresis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015; 58: 173–178.
17. Pittcock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15: 289–300.
18. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2010; 257: 1330–1337.
19. de Bruin M, Smeulders MJ, Kreulen M, Huijings PA, Jaspers RT. Intramuscular connective tissue differences in spastic and control muscle: a mechanical and histological study. *PLoS One* 2014; 9: e101038.
20. Esquenazi A, Sale P, Moon D, Wikoff A. Spatiotemporal changes in gait performance due to onabotulinumtoxinA injection to lower limb muscles in patients with upper motor neuron syndrome. *Toxicol*. 2015; 93(Suppl): S24–S25.
21. Ochi F, Esquenazi A, Hirai B, Talaty M. Temporal-spatial feature of gait after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 1999; 14: 105–115.
22. Dobkin BH, Plummer-D'Amato P, Elashoff R, Lee J. International randomized clinical trial, Stroke Inpatient Rehabilitation with Reinforcement of Walking Speed (SIRROWS), improves outcomes. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010; 24: 235–242.
23. Kollen B, Kwakkel G, Lindeman E. Time dependency of walking classification in stroke. *Phys Ther*. 2006; 86: 618–625.