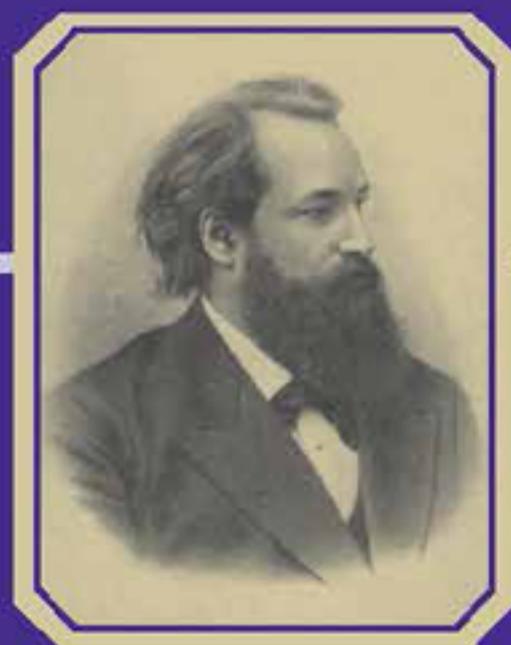


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 117



11'2017

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

Эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А (*IncobotulinumtoxinA*) при лечении пациентов с детским церебральным параличом

А.Л. КУРЕНКОВ^{1*}, О.А. КЛОЧКОВА¹, Б.И. БУРСАГОВА¹, Х.М. КАРИМОВА¹, Л.М. КУЗЕНКОВА¹, А.М. МАМЕДЬЯРОВ¹, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА¹, О.В. АГРАНОВИЧ², А.О. АГРАНОВИЧ³, О.А. СОБОЛЕВА³, М.М. ХАПАЕВА³, Т.Т. БАТЫШЕВА⁴, М.Н. САРЖИНА⁴

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия; ³ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница», Ставропольский край, Ставрополь, Россия; ⁴ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить безопасность и клиническую и нейрофизиологическую эффективности препарата ксеомин у детей со спастической эквинусной и эквиноварусной установкой стопы при ДЦП. **Материал и методы.** В многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование были включены 64 пациента со спастическими формами ДЦП I—IV уровней по шкале глобальных моторных функций (GMFCS), которым было проведено однократное введение ксеомина или ботокса (по 32 пациента в каждой группе). Оценка эффективности проводилась по клиническим характеристикам (модифицированная шкала Эшворта, гониометрия) и данным электромиографии. Длительность наблюдения составила 3 мес (90±7 сут). Также определялись частота, серьезность и интенсивность нежелательных явлений (НЯ). **Результаты.** Лечение препаратом ксеомин доказало высокую клиническую эффективность в виде значимого, стойкого, длительного уменьшения мышечного тонуса икроножных мышц и увеличения объема движений в голеностопных суставах при пассивном и произвольном разгибании стопы. При этом значительное число (45,1%) пациентов, получавших ксеомин, перешли в группу менее выраженной спастичности (менее 2 баллов по модифицированной шкале Эшворта). Полученные клинические данные полностью соответствовали динамике электромиографических показателей в виде снижения амплитуды и площади М-ответов мышц-мишеней (латеральная и медиальная головки икроножной мышцы). Развитие НЯ отмечено у 3 (9,4%) пациентов, получавших ксеомин, и 2 (6,3%), получавших ботокс. Все НЯ, возникавшие в процессе исследования, предположительно связанные с применением исследуемых препаратов, описаны в инструкциях по их медицинскому применению. В 3 (50,0%) случаях интенсивность НЯ оценивалась как легкая, в 3 (50,0%) — как умеренная. **Заключение.** Результаты исследования показали безопасность и эффективность препарата ксеомин в лечении спастичности икроножных мышц у детей с ДЦП. Полученные данные подтверждают отсутствие достоверных различий с результатами группы сравнения (ботокс) по всем клиническим и электромиографическим показателям.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ботулинический токсин типа А, *IncobotulinumtoxinA*, спастичность, эквинусная установка стопы, эффективность, безопасность, электромиография.

Efficacy and safety of botulinum toxin type A (*IncobotulinumtoxinA*) in the treatment of patients with cerebral palsy

A.L. KURENKOV, O.A. KLOCHKOVA, B.I. BURSAGOVA, H.M. KARIMOVA, L.M. KUZENKOVA, A.M. MAMEDYAROV, L.S. NAMAZOVA-BARANOVA, O.V. AGRANOVICH, A.O. AGRANOVICH, O.A. SOBOLEVA, M.M. KHAPAEVA, T.T. BATYSHEVA, M.N. SARZHINA

National medical research center of Children Health, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Stavropol, Russia; Regional Pediatric Clinic, Stavropol Kray, Stavropol, Russia; Research-to-Practice Center of Pediatric Psychiatry and Neurology, Healthcare Department of Moscow City, Moscow, Russia

Objective. To assess the safety and clinical and neurophysiological efficacy of xeomin in children with spastic equinus and equinovarus foot deformity in cerebral palsy. **Material and methods.** Sixty-four patients with spastic forms of cerebral palsy (levels I—IV on the GMFCS) were enrolled into this multi-center open-label comparative randomized trial. The patients were administered xeomin or botox once, each drug being administered to 32 patients. Efficacy was evaluated based on clinical characteristics (the modified Ashworth scale, goniometry) and electromyography data. The subjects were observed for 3 months (90±7 days) after injections. The incidence, severity and intensity of adverse events (AE) was also determined. **Results.** Treatment with xeomin according to the suggested protocol has proven its high clinical efficacy. The efficacy was demonstrated by significant, stable and long-term decrease in the gastrocnemius muscle tone: in the xeomin group, the score on the modified Ashworth scale decreased from 2.6±0.49 points at baseline to 1.8±0.54 points ($p<0.000001$, paired t -test; $p<0.000004$, Wilcoxon test). In the botox group,

this score decreased from 2.4 ± 0.56 points to 1.6 ± 0.45 points ($p < 0.000001$, paired t -test; $p < 0.000002$, Wilcoxon test). The increased range of ankle joint movements at passive and voluntary feet extension. In the xeomin group, the significant proportion of patients (45.1%) moved to the group of lower spasticity defined as less than two score points on the modified Ashworth scale. The clinical data fully matched the changes in electromyography parameters, which were characterized by the lower amplitude and area of the target muscle (lateral and medial gastrocnemius heads) M-responses. AE developed in three patients (9.4%) administered xeomin and in two patients (6.3%) administered botox. The AE recorded in the study are described in the recommendations on the use of xeomin and botox. In three cases (50.0%), AE intensity was determined as mild, in the remaining three cases (50.0%) as moderate. **Conclusion.** The results have shown the safety and efficacy of xeomin in the treatment of gastrocnemius spasticity in pediatric patients with cerebral palsy. These data are confirmed by the lack of significant differences in any clinical or electromyography parameters with the results in the reference group administered botox.

Keywords: cerebral palsy, botulinum toxin type A, incobotulinumtoxinA, spasticity, equinus foot deformity, efficacy, safety, electromyography.

Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) применяются для лечения детского церебрального паралича (ДЦП) уже более 20 лет [1—3]. Доказаны высокая эффективность и безопасность препаратов БТА в коррекции спастичности при ДЦП [4—6]. В настоящее время лечение инъекциями БТА входит в стандарты терапии ДЦП во многих странах мира [7—9], в том числе и в Российской Федерации [10].

IncobotulinumtoxinA (ксеомин) — препарат БТА с крайне низким содержанием Clostridium-протеина широко применяется в клинической практике с 2008 г. [11]. В настоящее время эффективность и безопасность ксеомина при спастичности как нижних, так и верхних конечностей у взрослых пациентов подтверждена большим числом исследований [12—16], при этом публикаций, посвященных ДЦП, пока немного [17—20].

В связи с этим было проведено проспективное многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование, целями которого были оценка клинической и нейрофизиологической эффективности и безопасности препарата ксеомин в сравнении с другим препаратом БТА, ботоксом, у детей со спастической эквинусной и эквиноварусной установкой стопы при ДЦП.

Материал и методы

Дизайн исследования

В многоцентровом (3 центра) открытом сравнительном рандомизированном проспективном в параллельных группах (IV фаза) клиническом исследовании приняли участие 64 ребенка. Больным, которые были разделены на две группы (по 32 пациента в каждой) было проведено однократное введение ксеомина или ботокса. Длительность наблюдения составила 3 мес (90 ± 7 сут).

Критериями включения служили: возраст от 2 до 12 лет включительно; спастическая диплегия или гемипаретическая форма ДЦП; эквинусное или эквиноварусное положение стопы; спастичность икроножной мышцы 2 балла и более по модифицированной шкале Эшворта [21]; умение ходить самостоятельно или с поддержкой; нормальное умственное развитие или умеренное его снижение; проведение предшествующего курса лечения спастичности препаратами БТА более чем за 6 мес до настоящего исследования, а также то, что ранее оно не проводилось; подписание родителями/законными представителями ребенка информированного согласия, способность и желание следовать процедурам протокола исследования и соблюдать график визитов на протяжении всего периода исследования.

К **критериям не включения** отнесли: фиксированную контрактуру голеностопного сустава; предшествующую хирургическую, фенольную или алкогольную денервацию пораженных спастичностью мышц; атетоидные и дистонические расстройства в области инъецируемых мышц; воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции; наличие повышенной температуры тела и острых инфекционных и неинфекционных заболеваний на момент проведения инъекции; нарушения нервно-мышечной передачи (миастения, синдром Ламберта—Итона и др.); наличие декомпенсированных соматических заболеваний, которые могут повлиять на проведение исследования; острую лихорадку, инфекционные заболевания или хирургическое вмешательство в течение 1 мес, предшествующего исследованию; применение антибиотиков или спектиномицинов в течение 1 мес, предшествующего исследованию; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; отягченный аллергологический анамнез (особенно на препараты, содержащие белки); нежелание или неспособность родителями/законными представителями ребенка выполнять требования протокола исследования, включая подписание информированного согласия, а также соблюдать график визитов; участие в других клинических исследованиях в течение 4 нед перед включением в настоящее исследование.

Во время скрининга проводилось начальное обследование для оценки наличия у пациентов критериев включения и не включения, получение информированного согласия, решение вопроса об участии пациента в исследовании. При соответствии критериям включения при 1-м визите пациентов рандомизировали методом блоков в группу ксеомина или ботокса в соотношении 1:1, затем осуществлялось дополнительное обследование: оценка степени спастичности по модифицированной шкале Эшворта, гониометрия двигательной активности по шкале глобальных моторных функций (*англ.*: Gross Motor Classification System — GMFCS) [22], электромиография (ЭМГ). Дети 1-й группы получали однократную инъекцию ксеомина, пациенты 2-й группы — однократное введение ботокса.

В течение 3 мес пациенты совершали еще 3 визита; 2-й визит (30 ± 5 сут); 3-й визит (60 ± 5 сут), 4-й визит (90 ± 7 сут).

При всех визитах выполнялись оценка эффективности с использованием модифицированной шкалы Эшворта, шкалы глобальных моторных функций, гониометрии, ЭМГ (за исключением 3-го визита), оценка эффективности и безопасности препаратов.

Характеристика пациентов

В рандомизированное исследование были включены 64 ребенка с диагнозом ДЦП (35 мальчиков и 29 девочек): у 8 пациентов выявлен гемипарез, у 56 — спастическая диплегия. В 1-ю группу вошли 32 пациента: 18 (56,3%) мальчиков и 14 (43,8%) девочек (средний возраст $4,9 \pm 2,60$ года). Во 2-ю группу — 32 пациента: 17 (53,1%) мальчиков и 15 (46,9%) девочек (средний возраст $4,5 \pm 2,37$ года). Массо-ростовые показатели пациентов обеих групп не различались.

В процессе наблюдения из исследования выбыли 6 пациентов по причинам, не связанным с исследуемыми препаратами. В то же время только 2 пациента были исключены из полного анализа (FAS), так как они выбыли из исследования после визита 1 и у них отсутствовали последующие данные для оценки эффективности.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты 1-й группы получали однократное введение препарата ксеомин. Суммарная доза для икроножных мышц при введении в одну ногу составляла 4 ЕД/кг массы тела, при введении в икроножные мышцы обеих ног — 8 ЕД/кг массы тела ребенка (у некоторых пациентов доза могла быть снижена до 6 ЕД/кг массы тела по решению врача-исследователя). Общая доза ксеомина для введения в икроножные мышцы в процессе одной процедуры не превышала 300 ЕД.

Детям 2-й группы однократно вводили ботокс. Суммарная доза для икроножных мышц при введении в одну ногу составляла 4 ЕД/кг массы тела, при введении в икроножные мышцы обеих ног — 6 ЕД/кг массы тела ребенка (если пациент до исследования не получал лечения этим препаратом), но могла быть увеличена до 8 ЕД/кг массы тела, если пациент уже получал лечение ботоксом и нуждался в большей дозе.

Восстановление препарата производили 2,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, при этом в 0,1 мл полученного раствора содержалось 5 ЕД.

Препараты вводили путем внутримышечных инъекций в медиальную (в две точки) и латеральную (в две точки) головки икроножной мышцы с использованием стерильных игл 27Gx3/4" диаметром 0,40 мм, длиной 20 мм. Локализация точек определялась врачом-исследователем, проводящим инъекцию в положении ребенка лежа на животе со свешенными с кушетки стопами в соответствии с пальпаторно-анатомическим методом.

Для сравнения эффективности препаратов использовались оценки, проводимые на одной и той же ноге в течение всего исследования (для пациентов с диплегией стороны тела для оценки была выбрана врачом-исследователем на скрининге, выбор сохранялся в течение всего исследования).

Для проведения ЭМГ использовались электронейромиографы Nicolet VikingQuest NCS («Nicolet», США), Nihon Kohden MEB-9400 A/K («Nihon Kohden», Япония), Dantec Keypoint 9033A07 («Alpine Biomed ApS», Дания) с программой для проведения электрической стимуляции периферических нервов одиночными прямоугольными импульсами и регистрации ответов с мышц. Запись М-ответа с латеральной и медиальной головок икроножной мышцы до и после (через 30 и 90 сут) введения препаратов БТА осуществлялась при регистрации накожными поверхностными одноразовыми электродами (без про-

водящего геля) производства «Alpine Biomed ApS» (Дания) при супрамаксимальной электрической стимуляции большеберцового нерва в подколенной ямке. Запись М-ответа с передней большеберцовой мышцы до и после введения препаратов БТА проводилась при электрической стимуляции малоберцового нерва в области головки малоберцовой кости. Анализируемыми параметрами М-ответа являлись амплитуда и площадь негативного пика М-ответа. При анализе параметров исходные показатели (до введения препаратов БТА) принимались за 100%.

Основные исходы исследования

Первичным критерием эффективности считали динамику степени спастичности в икроножной мышце согласно модифицированной шкале Эшворта при 2-м визите.

За вторичные критерии эффективности принимали: динамику степени спастичности в икроножной мышце согласно модифицированной шкале Эшворта; динамику процентного соотношения пациентов в группе по степени спастичности в икроножной мышце согласно модифицированной шкале Эшворта; процент снижения амплитуды и площади М-ответа, записанного с латеральной и медиальной головок икроножной мышцы, от исходных значений; динамику соотношения амплитуды М-ответа, записанного с латеральной и медиальной головок икроножной мышцы, и амплитуды М-ответа, записанного с передней большеберцовой мышцы; динамику величины углов и углового соотношения голеностопных суставов при пассивном и произвольном разгибании.

Настоящее клиническое исследование проведено на основании Разрешения №672 от 25.10.13 Минздрава России. Исследование одобрено Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания №67 от 27.08.13), а также Локальным независимым этическим комитетом при Научном центре здоровья детей РАМН (25.12.13), Этическим комитетом при Ставропольском государственном медицинском университете (№34 от 15.11.13), Локальным этическим комитетом при Научно-практическом центре детской психоневрологии Департамента здравоохранения Москвы (№7 от 23.11.15).

Статистический анализ

Анализ показателей эффективности базировался на данных популяции FAS (full analysis set, подгруппа пациентов, получавших лечение, у которых есть исходные и, по крайней мере, один из последующих показателей для оценки эффективности). Для заполнения пропущенных вариантов использовался метод переноса данных последнего наблюдения LOCF.

Для описания распределения количественных признаков использовались такие параметры, как число наблюдений (n), минимум и максимум (Min и Max), среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Данные были сгруппированы по срокам наблюдения. Для качественных параметров было определено абсолютное и процентное значение (n , %).

Статистическая значимость различий количественных признаков оценивалась с использованием непараметрических (критерий Вилкоксона, критерий Фридмана для множественных сравнений, критерий Манна—Уитни) и параметрических (t -критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок) методов.

Статистическая значимость различий качественных признаков оценивалась с использованием критерия χ^2 .

Результаты

Оценка первичного критерия эффективности

Степень спастичности в икроножной мышце исследуемой нижней конечности согласно модифицированной шкале Эшворта при 1-м визите в 1-й группе составила $2,6 \pm 0,49$ балла, во 2-й группе — $2,4 \pm 0,56$ балла, по исходным данным различия между группами не выявлены ($p=0,097$ — непарный t -критерий Стьюдента; $p=0,110$ — тест Манна—Уитни). При исследовании степени спастичности в икроножной мышце при 2-м визите в обеих группах выявлена статистически достоверная положительная динамика (см. рисунок). При 2-м визите в 1-й группе I степень спастичности в икроножной мышце составила $1,8 \pm 0,54$ балла ($p<0,000001$ — парный t -критерий Стьюдента; $p<0,000004$ — тест Вилкоксона). Во 2-й группе II степень спастичности в икроножной мышце составила $1,6 \pm 0,45$ балла ($p<0,000001$ — парный t -критерий Стьюдента; $p<0,000002$ — тест Вилкоксона).

При анализе результатов, полученных в сравниваемых группах при 2-м визите, статистически значимых различий не отмечено.

Оценка вторичных критериев эффективности

При оценке степени спастичности в икроножной мышце в исследуемых группах статистически значимая положительная динамика, достигнутая при 2-м визите, сохранялась до завершения наблюдения (см. рисунок).

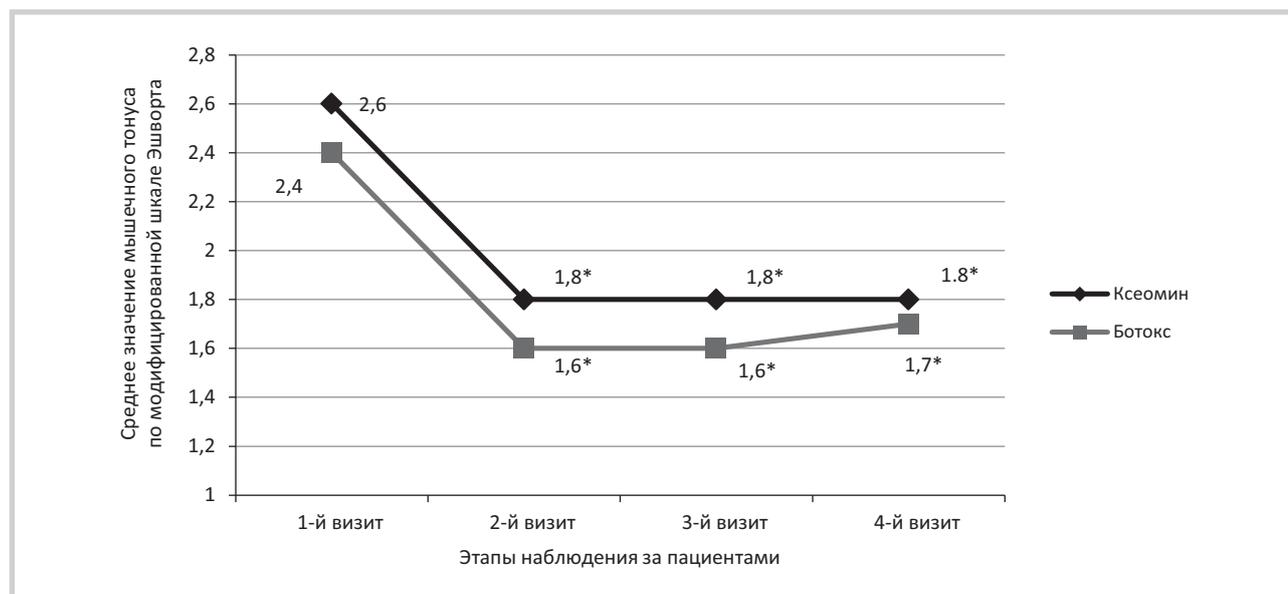
Между группами при 3-м и 4-м визитах статистически значимого различия показателей спастичности в икроножной мышце согласно модифицированной шкале Эшворта не выявлено. Таким образом, при оценке степени спастичности в динамике было показано, что эффективность сравниваемых препаратов не различалась.

В сравниваемых группах отмечена положительная статистически значимая динамика, которая проявлялась в увеличении числа пациентов с более низкой степенью спастичности в икроножной мышце после проведенного лечения: 1-я группа — $p<0,000001$, χ^2 ; 2-я группа — $p<0,000001$, χ^2 . При сравнении процентного соотношения пациентов статистически значимых различий между группами исходно и на последующих визитах не выявлено (2-й визит — $p=0,220$; 3-й визит — $p=0,211$; 4-й визит — $p=0,151$, χ^2).

Результаты, полученные при оценке процентного соотношения пациентов, согласуются с данными по динамике степени спастичности (модифицированная шкала Эшворта) и свидетельствуют о клинически значимом влиянии сравниваемых препаратов на мышечный тонус (снижение спастичности икроножной мышцы до уровня менее 2 баллов отмечалось у более 45% пациентов в обеих группах).

При анализе данных ЭМГ выявлено, что после проведенного лечения отмечено значимое снижение амплитуды М-ответов с латеральной головки икроножной мышцы в 1-й группе ($p<0,01$, парный t -критерий Стьюдента, тест Вилкоксона) с $5,2 \pm 2,12$ мВ при 1-м визите до $3,5 \pm 1,90$ и $3,6 \pm 1,98$ мВ при 2-м и 4-м визитах соответственно; во 2-й группе — с $4,6 \pm 2,63$ мВ при 1-м визите до $2,3 \pm 1,31$ и $3,0 \pm 1,69$ мВ при 2-м и 4-м визитах соответственно ($p<0,01$, парный t -критерий Стьюдента, тест Вилкоксона). Площадь М-ответов в 1-й группе достоверно ($p<0,01$, парный t -критерий Стьюдента, тест Вилкоксона) снижалась с $15,0 \pm 7,43$ мВ при 1-м визите до $8,7 \pm 5,24$ и $9,6 \pm 4,91$ мВ при 2-м и 4-м визитах соответственно; во 2-й — с $16,6 \pm 9,67$ мВ при 1-м визите до $7,5 \pm 4,83$ и $9,5 \pm 5,99$ мВ при 2-м и 4-м визитах соответственно ($p<0,01$, парный t -критерий Стьюдента, тест Вилкоксона).

Отмечено значимое снижение амплитуды М-ответов с медиальной головки икроножной мышцы в 1-й группе ($p<0,05$, парный t -критерий Стьюдента, тест Вилкоксона)



Динамика степени спастичности в икроножной мышце согласно модифицированной шкале Эшворта в обследованных группах (FAS).

* — статистически значимое отличие от исходных значений, $p<0,000001$ (парный t -критерий Стьюдента, тест Вилкоксона).

Таблица 1. Динамика величины угла при пассивном разгибании в голеностопном суставе (FAS)

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	<i>p</i> (тест Фридмана)
При согнутом коленном суставе:					
1-я группа (<i>n</i> =31)					
Sh-W	0,71529	0,10108	0,36573	0,97605	
<i>M</i>	73,5	64,4	63,5	65,2	<0,000001
<i>SD</i>	13,44	13,71	13,35	15,58	
Me	75,0	60,0	60,0	65,0	
Q1	63,0	55,0	55,0	55,0	
Q3	84,0	79,0	75,0	75,0	
<i>Min</i>	49,0	42,0	42,0	30,0	
<i>Max</i>	9,0	90,0	91,0	98,0	
Δ, абс. (%)		9,2 (12,5)	10,0 (13,6)	8,3 (11,3)	
2-я группа (<i>n</i> =31)					
Sh-W	0,85095	0,23492	0,05205	0,03368	
<i>M</i>	71,4	58,8	57,3	58,3	<0,000001
<i>SD</i>	11,55	11,71	13,79	13,16	
Me	70,0	60,0	55,0	60,0	
Q1	65,0	50,0	45,0	45,0	
Q3	80,0	65,0	65,0	65,0	
<i>Min</i>	45,0	40,0	40,0	40,0	
<i>Max</i>	98,0	82,0	92,0	94,0	
Δ, абс. (%)		12,6 (17,6)	14,1 (19,8)	13,1 (18,3)	
<i>p</i> (<i>t</i> -критерий Стьюдента)	0,499	0,092	0,073	0,064	
<i>p</i> (тест Манна—Уитни)	0,578	0,125	0,066	0,050	
При разогнутом коленном суставе:					
1-я группа					
Sh-W	0,93865	0,34027	0,58132	0,51218	
<i>M</i>	91,1	79,6	77,9	80,2	<0,000001
<i>SD</i>	14,28	11,61	11,13	12,93	
Me	90,0	80,0	78,0	80,0	
Q1	80,0	70,0	70,0	72,0	
Q3	100,0	90,0	85,0	92,0	
<i>Min</i>	62,0	59,0	56,0	45,0	
<i>Max</i>	121,0	102,0	99,0	108,0	
Δ, абс. (%)		11,5 (12,6)	13,1 (14,4)	10,9 (12,0)	
2-я группа					
Sh-W	0,07805	0,08907	0,69051	0,60222	
<i>M</i>	89,0	76,8	76,1	77,2	<0,000001
<i>SD</i>	12,19	12,41	12,34	11,66	
Me	90,0	75,0	75,0	75,0	
Q1	85,0	70,0	69,0	70,0	
Q3	95,0	85,0	84,0	85,0	
<i>Min</i>	60,0	55,0	50,0	50,0	
<i>Max</i>	120,0	105,0	102,0	102,0	
Δ, абс. (%)		12,2 (13,7)	12,9 (14,5)	11,8 (13,3)	
<i>p</i> (<i>t</i> -критерий Стьюдента)	0,543	0,361	0,533	0,341	
<i>p</i> (тест Манна—Уитни)	0,447	0,281	0,451	0,251	

Примечание. Здесь и в табл. 2: Sh-W — тест Шапиро—Уилка; *M* — среднее; *SD* — стандартное отклонение, Me — медиана, Q1, Q3 — квартили (25-й и 75-й процентиля), *Min/Max* — минимум/максимум, Δ — дельта, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2. Динамика величины угла при активном разгибании в голеностопном суставе (при разогнутом коленном суставе)

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	<i>p</i> (тест Фридмана)
1-я группа (<i>n</i> =31)					
Sh-W	0,62354	0,71173	0,19791	0,68933	
<i>M</i>	112,8	103,3	101,0	102,8	<0,000001
<i>SD</i>	15,64	12,22	11,76	11,38	
Me	110,0	100,0	100,0	101,0	
Q1	102,0	95,0	94,0	95,0	
Q3	120,0	110,0	110,0	110,0	
<i>Min</i>	85,0	77,0	76,0	75,0	
<i>Max</i>	145,0	130,0	128,0	130,0	
Δ, абс. (%)		9,5 (8,4)	11,8 (10,5)	10,0 (8,9)	
2-я группа (<i>n</i> =31)					
Sh-W	0,10608	0,00171	0,01973	0,00714	
<i>M</i>	113,0	103,1	101,8	103,4	<0,000001
<i>SD</i>	14,22	12,06	10,80	9,45	
Me	110,0	101,0	100,0	103,0	
Q1	105,0	95,0	92,0	100,0	
Q3	120,0	107,0	109,0	108,0	
<i>Min</i>	86,0	88,0	88,0	90,0	
<i>Max</i>	158,0	14,0	135,0	135,0	
Δ, абс. (%)		9,8 (8,7)	11,1 (9,9)	9,5 (8,5)	
<i>p</i> (<i>t</i> -критерий Стьюдента)	0,966	0,950	0,771	0,809	
<i>p</i> (тест Манна—Уитни)	1,00	0,49	0,933	1,00	

с $5,2 \pm 1,84$ мВ при 1-м визите до $2,9 \pm 1,84$ и $4,1 \pm 2,29$ мВ при 2-м и 4-м визитах соответственно. Во 2-й группе — с $5,4 \pm 2,36$ мВ при 1-м визите до $3,1 \pm 1,30$ и $3,5 \pm 2,21$ мВ при 2-м и 4-м визитах соответственно ($p < 0,01$, парный *t*-критерий Стьюдента, тест Вилкоксона); площадь М-ответов в 1-й группе достоверно ($p < 0,01$, парный *t*-критерий Стьюдента, тест Вилкоксона) снижалась с $15,1 \pm 6,15$ мВ при 1-м визите до $7,3 \pm 4,71$ и $9,7 \pm 4,93$ мВ при 2-м и 4-м визитах соответственно; во 2-й группе — с $15,2 \pm 8,59$ мВ при 1-м визите до $9,8 \pm 4,58$ и $8,5 \pm 5,08$ мВ на 2-м и 4-м визитах соответственно ($p < 0,01$, парный *t*-критерий Стьюдента, тест Вилкоксона). Сохранение описанной динамики изменения данных ЭМГ к 4-му визиту свидетельствует о сохранении эффекта ботулинотерапии в мышцах-мишенях (икроножные мышцы) в течение как минимум 3 мес.

Также наблюдались однонаправленные изменения показателей ЭМГ в виде уменьшения соотношения амплитуд М-ответов в обеих группах за счет большего снижения амплитуды М-ответов, записанных как с латеральной, так и с медиальной головок икроножной мышцы, чем амплитуды М-ответов, записанных с передней большеберцовой мышцы.

При оценке величин углов голеностопных суставов при пассивном (табл. 1) и произвольном (табл. 2) разгибании стопы отмечена статистически значимая положительная динамика в обеих группах ко 2-му визиту без статистически значимого различия между сравниваемыми группами. Сходные, статистически значимые положительные изменения отмечались при оценке углового соотношения в голеностопном суставе.

Увеличение объема движения в голеностопном суставе исследуемой конечности, достигнутое ко 2-му визиту, сохранялось до конца исследования. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами не вы-

явлено. Полученные данные согласуются с результатами по оценке степени спастичности (модифицированная шкала Эшворта) и динамикой показателей ЭМГ, демонстрируя клинически значимое уменьшение спастичности икроножной мышцы.

НЯ

У пациентов 1-й группы (ксеомин) наблюдалось 4 НЯ, для 3 из которых не была исключена связь с применением исследуемого препарата. У 2 НЯ (1 — гиперемия, 1 — папулезные высыпания), по мнению исследователей, наблюдалась возможная связь с применением препарата; у 1 НЯ (острая респираторная вирусная инфекция) связь с применением препарата оценена как маловероятная, у 1 НЯ (острая респираторная вирусная инфекция) связи с применением препарата не отмечено.

У пациентов 2-й группы (ботокс) наблюдалось 2 НЯ, в одном (50,0%) случае (боль в области инъекции), по мнению исследователей, прослеживалась отчетливая связь с применением препарата, в другом случае (назофарингит) связи с применением препарата не отмечено.

Все НЯ, наблюдавшиеся в процессе исследования и, по мнению исследователей, предположительно связанные с применением препаратов, описаны в инструкциях по медицинскому применению ксеомина и ботокса. В 3 (50,0%) случаях интенсивность НЯ оценивалась как легкая, в 3 (50,0%) — как умеренная.

Все НЯ разрешились, в 2 (33,3%) случаях (1 — гиперемия, 1 — боль в области инъекции) без дополнительного вмешательства, в 4 (66,7%) случаях (1 — папулезные высыпания, 2 — острая респираторная вирусная инфекция, 1 — назофарингит) использовалась симптоматическая терапия.

Обсуждение

При оценке первичного критерия эффективности (динамика степени спастичности согласно модифицированной шкале Эшворта через 30 сут после введения препарата) получены убедительные доказательства снижения мышечного тонуса в икроножной мышце исследуемой конечности при применении препарата ксеомин. При сравнении полученных данных с результатами группы, получавшей ботокс, статистически значимых отличий не выявлено. Степень спастичности в икроножной мышце, оцениваемая по модифицированной шкале Эшворта, достоверно снижалась ко 2-му визиту и сохранялась на этом же уровне к 3-му и 4-му визитам, статистически значимых отличий между 1-й и 2-й группами не было.

Сходная клиническая эффективность препарата ксеомин была также продемонстрирована в небольшом открытом исследовании с участием 8 пациентов с ДЦП [19]. Помимо икроножных мышц, препарат вводили в заднюю большеберцовую мышцу (75%), приводящие мышцы бедра (75%), подвздошно-поясничную мышцу (75%), прямую мышцу бедра (37,5%). У большинства (77%) пациентов было отмечено значимое снижение мышечного тонуса по модифицированной шкале Эшворта (на 1 балл или более) и улучшение по шкале глобального впечатления, которая заполнялась как врачами, так и родителями.

Снижение спастичности икроножных мышц также было продемонстрировано увеличением в обеих группах доли пациентов с менее выраженной спастичностью по сравнению с исходными данными — число пациентов, имеющих оценку ниже 2 баллов по модифицированной шкале Эшворта ко 2-му визиту, составило более 45%, в то время как до лечения все пациенты имели оценку по модифицированной шкале Эшворта 2 балла или более; статистически значимых отличий между группами не отмечено.

Представленные результаты согласуются с данными S. Love и соавт. [23], также показавшими значительное снижение спастичности икроножных мышц, оцениваемое по модифицированной шкале Эшворта, при введении препарата БТА (ботокс) в икроножные мышцы у детей с ДЦП.

Полученные данные ЭМГ демонстрируют однонаправленную динамику — введение препаратов БТА в икроножные мышцы приводило к уменьшению амплитуды и площади М-ответов при регистрации с латеральной и медиальной головок икроножной мышцы, а также соотношения амплитуд М-ответов как с латеральной головки икроножной мышцы и передней большеберцовой мышцы, так и с медиальной головки икроножной мышцы и передней большеберцовой мышцы. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Достигнутые ко 2-му визиту результаты сохранялись до конца исследования. Полученная динамика показателей ЭМГ (снижение амплитуды и площади М-ответов, полученных с целевых мышц, на фоне проведения ботулинотерапии) указывает на высокую эффективность лечения. Данные ЭМГ свидетельствуют о снижении спастичности в мышцах-мишенях в течение 3 мес, что связано с прямым моторным действием препаратов БТА. Уменьшение амплитуды и площади М-ответов мышц-мишеней (латеральная и медиальная головки икроножной мышцы) после лечения БТА является нейрофизиологическим признаком сниже-

ния спастичности, так как указывает на уменьшение сократительной функции мышцы.

Достигнутое значимое увеличение объема движений в исследуемой конечности при гониометрии, без статистически значимых отличий между группами также согласуется с вышеописанными результатами. Полученные данные подтверждают клинически значимый эффект применения ксеомина при спастичности при ДЦП, не уступающий эффекту ботокса.

Результаты исследования согласуются с данными E. Frasson и соавт. [24], показавшими клиническую эффективность в виде снижения степени спастичности в среднем на 1 балл по модифицированной шкале Эшворта, увеличения объема пассивных движений в голеностопном суставе, улучшения ходьбы и снижения на 40% площади М-ответа, регистрируемого с икроножной мышцы, после введения препарата БТА (диспорт) у детей с ДЦП.

В ходе настоящего исследования показаны безопасность и хорошая переносимость препарата ксеомин. За время наблюдения серьезных НЯ зарегистрировано не было, интенсивность наблюдавшихся НЯ оценивалась как легкая и умеренная.

Полученные данные согласуются с исследованием E. Carraro и соавт. [18], в котором проводилось сравнение профиля безопасности IncobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA у пациентов с гемипаретической формой ДЦП и спастической диплегией в возрасте от 3 до 18 лет. Доза препарата БТА для икроножной мышцы составляла 5 ЕД/кг массы тела, при этом использовалось соотношение 1:1 для IncobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA. Результаты исследования показали одинаковый профиль безопасности препаратов БТА, НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, купировались самостоятельно и специального лечения не требовали.

Результаты по профилю безопасности IncobotulinumtoxinA (ксеомин) и OnabotulinumtoxinA (ботокс), полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными работы L. Коман и соавт. [25], в которой продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость ботулинотерапии (препарат ботокс) в лечении эквинусной деформации стопы у пациентов с ДЦП.

Еще одно проспективное открытое исследование с повторными процедурами инъекций IncobotulinumtoxinA большой группы пациентов с ДЦП (69 детей, средний возраст $8,3 \pm 4,0$ года) было направлено на изучение профиля безопасности [20]. В исследование были включены дети с разной оценкой по шкале GMFCS (от I до V уровня). Среднее число процедур инъекций составило $2,8 \pm 1,5$ (максимально 6); средний интервал между инъекциями — $6,0 \pm 1,7$ мес. Применялся многоуровневый подход при ботулинотерапии, т.е. число инъецируемых мышц за одну процедуру колебалось от $2,4 \pm 1,2$ до $4,2 \pm 1,9$. При этом средняя общая доза IncobotulinumtoxinA варьировала от $191,7 \pm 126,2$ до $368,0 \pm 170,0$ ЕД, а доза в ЕД/кг массы тела — от $8,5 \pm 5,4$ до $9,9 \pm 5,5$. Наиболее часто инъекции выполнялись в следующие мышечные группы: икроножные (68,1%), сгибатели голени (47,8%), длинную приводящую мышцу бедра (42,0%). Частота НЯ была небольшой и наблюдалась у 7,2% пациентов в 2,6% случаев инъекций. Наиболее значимыми НЯ были мышечная слабость и повышение температуры. В целом, по мнению авторов, лечение инъекциями IncobotulinumtoxinA было оценено как хорошо переносимое.

Лечение препаратом ксеомин по предложенному протоколу в рамках проведенного исследования доказало высокую клиническую эффективность в виде значимого, стойкого, длительного уменьшения спастичности икроножной мышцы и увеличения объема движений в голеностопных суставах при пассивном и произвольном разгибании стопы. При этом значительное число (45,1%) пациентов, получающих ксеомин, перешли в группу менее выраженной спастичности (менее 2 баллов по модифицированной шкале Эшворта).

Отсутствие достоверных различий между группами по всем клиническим показателям доказало сходную клиническую эффективность препаратов ксеомин и ботокс в лечении спастичности икроножной мышцы у детей с

ДЦП, что было подтверждено однонаправленными изменениями показателей ЭМГ в обеих группах пациентов.

Таким образом, результаты исследования позволяют рассматривать ксеомин в качестве эффективного и безопасного препарата для лечения спастичности при ДЦП у детей в возрасте от 2 до 12 лет и рекомендовать его применение в суммарной дозе 4 ЕД/кг массы тела ребенка для икроножных мышц при введении в одну ногу и 8 ЕД/кг массы тела ребенка при введении в икроножные мышцы обеих ног (общая доза препарата при введении в икроножные мышцы в процессе одной процедуры не должна превышать 200 ЕД).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-a toxin: Preliminary investigation. *J Pediatr Orthop*. 1993;13:489-495. PMID: 8370782.
- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop*. 1994;14(3):299-303. PMID: 8006158.
- Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:386-396. PMID: 8168657.
- Delgado M, Hirtz D, Aisen M, Ashwal S, Fehlings DL, McLaughlin J, Morrison LA, Shrader MW, Tilton A, Vargus-Adams J. Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2010;74(4):336-343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f>
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, Andersen GL, Aydin R, Becher JG, Bernert G, Caballero IM, Carr L, Valayer EC, Desiato MT, Fairhurst C, Filipetti P, Hassink RI, Hustedt U, Jozwiak M, Kocer SI, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I, Kutlay S, Mäenpää H, Mall V, McArthur P, Morel E, Papavassiliou A, Pascual-Pascual I, Pedersen SA, Plasschaert FS, van der Ploeg I, Remy-Neris O, Renders A, Di Rosa G, Steinlin M, Todoroff K, Valls JV, Viehweger E, Molenaers G. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.09.005>
- Tilton AH. Evidence-based review of safety and efficacy in cerebral palsy. *Toxicol*. 2015;107(Pt A):105-108. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2015.09.020>
- Spasticity in under 19s: management. NICE guideline; 2012.
- Justus N, Lee SH, Berweck S, Heinen F. Treatment with botulinum toxin in neurologic pediatrics. *Kinderkrankenschwester*. 2007;26(7):274-276. PMID: 17726921.
- Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberà M, Borri-Fortuny I, García-Ruiz PJ, Garreta-Figuera R, Lanzas-Melendo G, de Miguel-León I, Miquel-Rodríguez F, Vivancos-Matellano F; Grupo Español de Espasticidad. Guidelines for the treatment of child spasticity using botulinum toxin. *Rev Neurol*. 2007;44(5):303-309. PMID: 17342682.
- Гузева В.И., Куренков А.Л., Змановская В.А., Батышева Т.Т., Семенова К.А., Жеребцова В.А., Владыкина Л.Н., Попков Д.А. Детский церебральный паралич. В кн.: *Федеральное руководство по детской неврологии*. Под ред. Гузевой В.И. М.: ООО «МК»; 2016. [Guzeva VI, Kurenkov AL, Zmanovskaya VA, Batsysheva TT, Semenova KA, Jerebtsova VA, Vladykina LN, Popkov DA. *Cerebral palsy*. In book: *The Federal manual of child neurology*. Ed. by Guzeva V.I. M.: ООО «МК»; 2016. (In Russ.)].
- Jost WH, Benecke R, Hauschke D, Jankovic J, Kaňovský P, Roggenkämper P, Simpson DM, Comella CL. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1913-1926. <https://doi.org/10.1177/DDDT.S79193>
- Barnes M, Schnitzler A, Medeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies — a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(4):295-302. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01354.x>
- Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Comes G, Grafe S, Pulte I. 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. <https://doi.org/10.2340/16501977-0796>
- Hesse S, Mach H, Fröhlich S, Behrend S, Werner C, Melzer I. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2012;26(3):237-245. <https://doi.org/10.1177/0269215511421355>
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
- Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, Molteni F, Satkunam L, Moraleta S, Rekand T, McGuire J, Scheschonka A, Flatau-Baqué B, Simon O, Rochford ET, Dressler D, Simpson DM; 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003789>
- Sprinz A, Dercks M, Weglage J, Nagel A. Treatment of cerebral palsy: Use of botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (Xeomin) in childhood. *Neuropediatrics*. 2008;39:310.
- Carraro E, Trevisi E, Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A (Xeomin) in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):532-537. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.008>
- Hijazi S, Arcas M. Effectiveness and safety assessment of incobotulinumtoxinA (Xeomin) injections in the lower-limb muscles of young, low-weight children with cerebral palsy. *Toxicol*. 2016;123:39.
- Leon-Valenzuela A, Sanchez Palacios J, del Pino Algarrada R. Clinical practice with incobotulinumtoxinA (Xeomin) in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy. *Toxicol*. 2016;123:53.
- Bohannon R, Smith M. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206-207. PMID: 3809245.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;39(4):214-223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
- Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2001;8(suppl 5):50-58. PMID: 11851734.
- Frasson E, Dall'Orta E, Bordignon M, Brigo F, Tocco P, Primon D, Didone G, Vicentini S, Fiaschi A, Bertolasi L. Spread of botulinum neurotoxin type A at standard doses is inherent to the successful treatment of spastic equinus foot in cerebral palsy: short-term neurophysiological and clinical study. *J Child Neurol*. 2012;27(5):587-593. <https://doi.org/10.1177/0883073811420874>
- Koman LA, Brashear A, Rosenfeld S, Chambers H, Russman B, Rang M, Root L, Ferrari E, Garcia de Yebenes Prous J, Smith BP, Turkel C, Walcott JM, Molloy PT. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics*. 2001;108(5):1062-1071. PMID: 11694682.



МАЛЕНЬКИЙ ШАГ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА БОЛЬШОЙ ШАГ ДЛЯ ЭТОГО РЕБЕНКА



КСЕОМИН – БОТУЛОТОКСИН НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ^{1,2}

Новое показание: спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при ДЦП у детей от 2 до 18 лет

- Свободный от комплексообразующих белков^{1,2}
- Не требует охлаждения при хранении и транспортировке³
- Удобный для подбора дозировки детям: флаконы 50 Ед и 100 Ед

 **Ксеомин**
Ботулинический токсин типа А
ДОСТИЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЦЕЛИ

Ксеомин. **Регистрационное удостоверение** №ЛСР-004746/08. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. **Состав (1 флакон):** ботулинический токсин типа А 50 ЕД (или 100 ЕД), сахара 4,7 мг, сывороточный альбумин человека 1,0 мг. **Показания к применению:** блефароспазм, идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность руки после инсульта, спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стоп при детском церебральном параличе у детей в возрасте от 2 до 18 лет, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица. **Противопоказания:** Препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи. Препарат не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях. **Способ применения и дозы:** Препарат могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином. Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** В редких случаях возможны побочные реакции в виде птоза, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которые полностью обратимы и имеют временный характер. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмБХ и Ко.КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне. ООО «Мерц Фарма», 123317, Москва, Пресненская наб., 10, блок С «Башня на набережной». Тел.: (495) 653 8 555. Факс: (495) 653 8 554. *Спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при ДЦП. Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама.*

¹ Bigalke H.In: Jankovic J et al. Botulinum Toxin – Therapeutic clinical practice and science, Saunders Elsevier, 1st ed; 2009.

² Frevert J. Drugs R D, 2010; 10(2): 67-73.

³ Ксеомин. Инструкция по применению: grls.rosminzdrav.ru