

NEUROLOGIE

5/2008 ročník 9.

pro praxi

SUPPLEMENTUM C

Dlouhodobá léčba spasticity dolních a horních končetin botulotoxinem A u dětí s dětskou mozkovou obrnou: retrospektivní studie

**MUDr. Eduard Minks,
doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.,
MUDr. Ivica Husárová,
MUDr. Kateřina Ferencová**

ISSN 1213-1814

SOLENI
MEDICAL EDUCATION

www.neurologiepropraxi.cz

Dlouhodobá léčba spasticity dolních a horních končetin botulotoxinem A u dětí s dětskou mozkovou obrnou: retrospektivní studie

MUDr. Eduard Minks,
doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.,
MUDr. Ivica Husárová,
MUDr. Kateřina Ferencová

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus,
I. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno
Neurol. pro praxi 2008; 9, 4 (Suppl. C)

Zpracovala společnost SOLEN, s. r. o.,
Vydavatel časopisu Neurologie pro praxi

Redakce: Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: DTP SOLEN

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o.,
Lazecká 297/51, 77900 Olomouc
e-mail: solen@solen.cz, www.solen.cz

Supplementum prošlo recenzí.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

SOLEEN
MEDICAL EDUCATION

OBSAH

Dlouhodobá léčba spasticity dolních a horních končetin botulotoxinem A u dětí s dětskou mozkovou obrnou: retrospektivní studie	5
Úvod	6
Materiál a metodika	7
Výsledky	10
Diskuze	18
Závěr	21
Poděkování	21

DLOUHODOBÁ LÉČBA SPASTICITY DOLNÍCH A HORNÍCH KONČETIN BOTULOTOXINEM A U DĚTÍ S DĚTSKOU MOZKOVOU OBRNOU: RETROSPEKTIVNÍ STUDIE

MUDr. Eduard Minks, doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.,
MUDr. Ivica Husárová, MUDr. Kateřina Ferencová
Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus,
I. neurologická klinika LF MU a FN u svaté Anny, Brno

Úvod: dětská mozková obrna (DMO) je neurologický syndrom vycházející z poškození vyvíjejícího se mozku v prenatálním, perinatálním nebo v časném postnatálním období, s dominujícím postižením hybnosti a postury. Intenzitu spasticity lze klinicky hodnotit a sledovat pomocí různých hodnotících škál, z nichž klinicky nejužívanější je stupnice Ashworthova. V léčbě spasticity při DMO se uplatňuje komplex rehabilitace, chirurgie a farmakoterapie. V posledních 15 letech se stále více využívá lokálních injekcí botulotoxinu A. V naší retrospektivní studii jsme hodnotili dlouhou léčbu spasticity pacientů s DMO botulotoxinem A.

Materiál, metodika: do studie jsme retrospektivně zahrnuli 86 pacientů s DMO ve věku od 2 do 14 let, podmínkou byla léčba botulotoxinem A minimálně a pravidelně po dobu 2 let. Pacienty jsme následně rozdělili na skupinu pacientů, u kterých byla doba léčení a sledování od 2 do 5 let, průměrně 3 ± 1 rok (skupina A) a na skupinu, léčenou a sledovanou od 5 do 10 let, průměrně 7 ± 2 roky (skupina B). Sledovali jsme několik základních znaků, které měly zhodnotit účinnost léčby botulotoxinem (četnost aplikovaných svalů, absolutní a průměrné dávky botulotoxinu, počet aplikačních sezení, Ashworthovo skóre, nástup a odeznění účinku botulotoxinu A, vedlejší účinky, případný rozvoj sekundární neodpovídavosti). Vedle informací, které byly zaznamenány lékaři, nás zajímal názor rodičů či pečovatelů sledovaných dětí. Z tohoto důvodu byl zpětně ještě proveden dotazníkový průzkum.

Výsledky: celkem bylo aplikováno u 86 pacientů 44 880 U Botoxu® a 247 990 U Dysportu®. Průměrná dávka Botoxu® na jedno terapeutické sezení byla ve skupině A $120,9 \pm 99,2$ jednotek, ve skupině B $113,9 \pm 45,6$ jednotek. Průměrná dávka Dysportu® na jedno terapeutické sezení byla ve skupině A $367,0 \pm 170,7$ jednotek, ve skupině B $357,7 \pm 196,3$ jednotek. Nejčastěji aplikované svaly na dolních končetinách byly (v závorce za svalem uvedena průměrná dávka botulotoxinu): musculus (m.) gastrocnemius caput mediale (ve skupině A 26 U Botoxu®, 90 U Dysportu®, ve skupině B 28 U Botoxu®, 92 U Dysportu®), m. gastrocnemius caput laterale (ve skupině A 26 U Botoxu®, 92 U Dysportu®, ve skupině B 29 U Botoxu®, 91 U Dysportu®).

Na horních končetinách byl nejčastěji aplikovaným svalem *m. flexor carpi radialis* (ve skupině A 27 U Botoxu®, 110 U Dysportu®, ve skupině B 32 U Botoxu®, 104 U Dysportu®) a *m. flexor carpi ulnaris* (ve skupině A 26 U Botoxu®, 124 U Dysportu®, ve skupině B 31 U Botoxu®, 108 U Dysportu®). Poměr jednotek Botox®: Dysport® kolísal na dolních končetinách v rozmezí od 1:2,48 do 1:5,52 a na horních končetinách v rozmezí od 1:2,37 do 1:4,77. Průměrná hmotnost dětí ve skupině A byla 23 ± 12 kg, ve skupině B 29 ± 11 kg. Frekvence terapeutických sezení za rok postupně klesala u skupiny A z 4,8 (první rok studie) na 3,3 (pátý rok studie), u skupiny B z 5,1 (první rok studie) na 2,9 (desátý rok studie). Na jedno sezení průměrně připadaly 3,6 ± 1,0 aplikované svaly ve skupině A a 3,4 ± 1,2 ve skupině B. Průměrné Ashworthovo skóre, které na počátku léčby mělo hodnotu 3,3 ve skupině A, 3,5 ve skupině B, po první aplikaci klesá, a dále se již udržuje během sledování na hodnotách kolem 2,4–3,0. Nežádoucí účinky mírného a přechodného rázu uvedlo během sledování (v naprosté většině pouze jednorázově) 17% pacientů. Většinou se jednalo o nadměrné oslabení aplikovaných svalů. Neodpovídavost na botulotoxin se v průběhu studie vyvinula z celkového počtu 86 dětí u 6% pacientů. V dotazníkovém průzkumu rodiče a pečovatelé potvrdili bezpečnost botulotoxinu a jeho krátkodobý i dlouhodobý efekt na ovlivnění klinického stavu včetně vlivu na běžné denní činnosti postižených dětí.

Diskuze: prezentujeme výsledky dlouhodobého sledování ambulantní léčby spasticity dětí s DMO v každodenní rutinní praxi. Nejdůležitějším objektivním parametrem, který byl sledován, bylo Ashworthovo skóre spasticity u léčených svalů. Jak u svalů dolních, tak horních končetin došlo v průběhu sledování k jeho výraznému poklesu. Nežádoucí účinky nebyly vážné, objevovaly se přechodně, dočasně a s nevýraznou intenzitou. Námi vypočtené hodnoty četnosti jeho aplikace, průměrné dávky botulotoxinu, nástup a trvání účinku a další parametry mohou být dobrým praktickým vodítkem při terapii spasticity botuloxinem.

Závěr: naše výsledky potvrzují dobrou účinnost a bezpečnost botulotoxinu při dlouhodobé léčbě spasticity u dětské mozkové obrny a ovlivnění každodenních činností postižených dětí.
Klíčová slova: dětská mozková obrna, DMO, botulotoxin, spasticita, Ashworthova stupnice, dlouhodobá léčba, dotazníkové šetření.

Úvod

Dětská mozková obrna (DMO) je neurologický syndrom vycházející z poškození vyvíjejícího se mozku v prenatálním, perinatálním, časném postnatálním období s dominujícím postižením hybnosti a postury. Rozlišujeme formy spastické (forma paraparetická-diparetická, hemiparetická, kvadruparetická) a formy nespastické (dyskinetická, ataktická) a formy smíšené. Incidence DMO má tendenci narůstat díky zlepšující se péči o riziková těhotenství, dále v péči porodní a novorozenecké. Incidence se dlouhodobě odhaduje na více než 100/100 000 porodů za rok. K diagnostice DMO je potřeba především anamnéza a objektivní vyšetření dítěte. Dále se v diagnostice a diferenciaci diagnostice uplatňují další klinická (psychologická) a paraklinická vyšetření – elektrofyziologická (elektroencefalografie, evokované potenciály, klinická elektromyografie), zobrazovací (počítačová tomografie, magnetická rezonance, sonografie), laboratorní vyšetření, genetická a jiné.

Dominujícím příznakem spastických forem DMO (které jsou nejčastější) je postupný rozvoj **spasticity** či **spastické dystonie** (5). Spasticita se rozvíjí především na končetinových svalech a vede k:

- k prohloubení omezení hybnosti (při současné lézi pyramidové dráhy),
- ztížené funkci postižené končetiny,
- abnormnímu postavení končetin,
- ztěžuje každodenní hygienu,
- působí bolest.

V léčbě dětské mozkové obrny se uplatňuje zásadně multidisciplinární přístup – jde o komplex rehabilitace (v nejširším slova smyslu), chirurgie (ortopedie, neurochirurgie) a farmakoterapie. Systémová farmakologická léčba je nejčastějším přístupem k léčbě spasticity. Většina používaných léků ovlivňuje funkci neurotransmiterů nebo neuromodulačních látek v CNS (posílení inhibice přes GABAergní systém – baklofen, benzodiazepiny, tiagabin, posílení inhibice působením na glycin, posílení noradrenergí presynaptické inhibice působením na alfa-2 adrenergí receptory – tizanidin, klonidin, suprese excitace přes glutamát – orfenadrincitrát, fenothiazin, ovlivnění kalciových kanálů – gabapentin aj.) (9).

Kromě perorálně podávaných léků se ke snížení spasticity v posledních letech výrazně uplatňuje léčba botulotoxinem (4). Botulotoxin A blokuje periferní cholinergní přenos na nervosvalové ploténce inhibicí uvolňování acetylcholinu z presynaptického zakončení axonu. Nejprve se toxin naváže na presynaptickou nervovou membránu, následuje průchod – internalizace toxinu do axonu, a poté destrukce proteinů, které umožňují splynutí membrány acetylcholinových vezikul s membránou presynaptického zakončení axonu. Tímto je znemožněna exocytóza acetylcholinu, nervosvalový přenos, následuje paralýza. Tato chemická denervace je ireverzibilní a k obnově nervosvalového přenosu dochází pomocí pučení drobných axonových terminál, které se zpět napojí na tělo svalové buňky a vytvářejí nové neuromuskulární spoje.

Intenzitu abnormního svalového tonu svalu – spasticity lze klinicky hodnotit pomocí různých škál, z praktického hlediska jsme zvolili stupnici Ashworthovu. Klinický stav pacienta se hodnotí při pasivním pohybu končetiny v klidové a antigravitační poloze končetiny. Zjednodušeně lze tuto škálu popsat následovně:

Stupeň 0 znamená normální nález.

Stupeň 1 velmi mírné zvýšení svalového tonu zachytitelné pouze v menší části celého rozsahu pohybu.

Stupeň 2 značí výraznější a dobře patrné zvýšení svalového tonu zaznamatelné po většinu rozsahu pasivního pohybu s končetinou, končetinu lze dobře flektovat (extendovat) v celém rozsahu pohybu, nebo alespoň po většinu rozsahu.

Stupeň 3 označuje výrazné zvýšení svalového tonu s obtížným pasivním pohybem končetiny minimálně v polovině rozsahu pohybu.

Stupeň 4 znamená již stálé abnormní držení končetiny (flexe či extenze), pasivní pohyb je výrazně redukován, vznikají kontraktury (tabulka 9 a 10).

Materiál a metodika

Do retrospektivně sledovaného souboru bylo zařazeno celkem 86 pacientů s dětskou mozkovou obrnou s klinicky vyjádřenou spasticitou. Tito pacienti byli pravidelně sledováni a léčeni na I. neurologické klinice LF MU a FN u sv. Anny v Brně v letech 1995 až 2007. U těchto pacientů byl v průběhu sledování aplikován botulotoxin (preparát Botox® a Dysport®) do spastických svalů dolních a horních končetin při současném sledování



klinického účinku léčby. Zařazovacím kritériem byla léčba botulotoxinem minimálně po dobu dvou let. Skupinu 86 léčených dětí jsme rozdělili na skupinu, která byla sledována a léčena 2 až 5 let (dále v textu skupina A) a na skupinu která byla sledována a léčena 5 až 10 let (dále v textu skupina B).

Ve skupině A bylo zařazeno 55 dětí (24 dívek, 31 chlapců). Jejich průměrný věk na začátku studie byl 6 ± 3 roky (věkové rozpětí 2–14 let). Průměrná doba terapie a sledování byla 3 ± 1 rok. 27 dětí mělo paraparetické postižení, 14 dětí kvadruparetické, 10 dětí hemiparetické, 3 děti triparetické a 1 dítě monoparetické.

Ve skupině B bylo 31 pacientů (12 dívek, 19 chlapců). Jejich průměrný věk na začátku studie byl 6 ± 4 roky (věkové rozpětí 2–14 let). Průměrná doba sledování a terapie byla 7 ± 2 roky. 14 dětí z tohoto souboru mělo kvadruparetické postižení, 5 dětí hemiparetické, 12 dětí paraparetické postižení. Příčiny postižení byly velmi různorodé: předčasný či opožděný porod, patologické stavy vzniklé během porodu, gestóza matky a infekce během těhotenství.

Sledovali jsme zpětně několik základních charakteristik, které byly dobře a pravidelně zapsány v dokumentaci: frekvenci aplikovaných svalů, absolutní a průměrné dávky botulotoxinu, počet aplikačních sezení (vizit, u kterých byl aplikován botulotoxin), účinek botulotoxinu (pomocí Ashworthova skóre), nástup a odeznění účinku botulotoxinu, vedlejší účinky, případně sekundární neodpovídavost. Kromě informací získaných z naší dokumentace jsme také vytvořili a zoeslali dotazník rodičům léčených dětí, s cílem získat jejich hodnocení na dlouhodobou léčbu botulotoxinem. Otázky v tomto dotazníku se týkaly především účinnosti, nežádoucích účinků, zlepšení kvality života dítěte a jeho dovedností. Pro lepší představu terapie botulotoxi-

Obrázek 2. Detail při aplikaci do m. flexor carpi radialis I. sin



nem A je na obrázku 1 možný obraz aplikace do m. biceps brachii I. sin u čtyřletého děvčete. Na obrázku 2 je detail možné aplikace do m. flexor carpi radialis I. sin a na obrázku 3 situace při terapii m. semitendinosus I. sin / m. semimebranosus I. sin. Je zde také dobře patrná spolupráce matky při aplikaci, při zajištění polohy a při fixaci končetiny.

Poznámky k hodnocení

U výpočtu frekvence aplikovaných svalů nebyl brán v potaz počet aplikačních míst (jako 1 aplikace byla brána léčba 1 svalu v jednom sezení, bez ohledu, zda do svalu bylo aplikováno pouze na jednom místě, či byla dávka rozdělena do více aplikačních míst). Dále u výpočtu frekvence léčených svalů nebylo možno z dokumentace přesně určit, a také klinicky je téměř nemožné rozlišit aplikaci m. semitendinosus a m. semimebranosus. Výsledky u těchto svalů tedy byly sloučeny. Stejným problémem byl m. adductor magnus a m. adductor longus (opět jsme výsledky sloučili). Na horních končetinám jsme sloučili caput longum a caput breve m. biceps brachii (u některých záznamů nebylo uvedeno, zda bylo aplikováno do krátké nebo dlouhé hlavy). Ostatní níže uvedené svaly nebo bříška svalů byly dobře identifikovatelné a jsou podrobně zaznamenány v dokumentaci.

U statistiky v textu jsou většinou uvedeny průměry a směrodatné odchylky, není uváděn medián. Je tak učiněno v případě, kdy je ve zpracovaném souboru medián totožný s průměrem nebo se k němu blíží a uvedení dalších dat by zhoršilo přehlednost textu. V opačném případě medián zaznamenaný je. V některých tabulkách a v části textu jsou vynechány i směrodatné odchylky, a to opět pouze z důvodu přehlednosti při značném množství uvedených dat.

Obrázek 3. Aplikace do oblasti m. semitendinosus l. sin/m. semimembranosus l. sin



Výsledky

A) Frekvence aplikovaných svalů

V průběhu sledování dětí se léčba dle klinického obrazu a účinku botulotoxinu soustředila na následující vyjmenované svalové skupiny:

m. adductor magnus, m. adductor longus, m. rectus femoris, m. biceps femoris caput longum, m. biceps femoris caput breve, m. semimembranosus, m. semitendinosus, m. gastrocnemius caput mediale, m. gastrocnemius caput laterale, m. soleus, m. tibialis posterior, m. peroneus longus, m. tibialis anterior, m. extensor hallucis longus, m. deltoideus, m. pectoralis major, m. biceps brachii caput longum, m. biceps brachii caput breve, m. brachioradialis, m. brachialis, m. triceps brachii, m. flexor carpi ulnaris, m. flexor carpi radialis, m. pronator teres, m. flexor digitorum profundus, m. flexor digitorum superficialis, m. flexor pollicis longus, m. extensor pollicis longus, m. abductor pollicis brevis. Některé z těchto svalových skupin byly aplikovány velmi často, některé méně často, některé raritně.

Na dolních končetinách (ze 100 % aplikovaných svalů na dolních končetinách) byly nejčastější aplikované svaly m. gastrocnemius caput mediale (34 % ve skupině A, 31 % ve skupině B) a m. gastrocnemius caput laterale (33 % ve skupině A, 29 % ve skupině B). Dále následovala skupina m. semitendinosus + m. semimembranosus, skupina adduktorů stehna, m. soleus a m. biceps femoris. Ostatní svaly byly již aplikovány vzácněji.

Na horních končetinách (ze 100 % aplikovaných svalů na horních končetinách) byly nejčastěji aplikovány m. flexor carpi radialis (28 % ve skupině A, 25 % ve skupině B), m. flexor carpi ulnaris (22 % ve skupině A, 20 %

Tabulka 1. Frekvence aplikovaných svalů na dolních končetinách

	skupina A		skupina B	
	absolutně	%	absolutně	%
GC mediale	540	34 %	506	31 %
GC laterale	525	33 %	467	29 %
soleus	137	8 %	127	8 %
sem + sem	134	8 %	192	12 %
add + add	131	8 %	191	12 %
biceps c. br.	57	3 %	65	4 %
biceps c. long.	44	3 %	72	4 %
tibialis post.	30	2 %	–	–

V prvním sloupci je zkratka aplikovaného svalu (GC mediale = m. gastrocnemius caput mediale, GC laterale = m. gastrocnemius caput laterale, soleus = m. soleus, sem + sem = m. semimembranosus + m. semitendinosus (výsledky těchto svalů jsou sloučeny), add + add = m. adductor magnus + m. adductor longus (výsledky těchto svalů jsou sloučeny), biceps c. br. = m. biceps femoris caput breve, biceps c. long. = m. biceps brachii caput longum, tibialis post. = m. tibialis posterior), rozdělení na skupiny A a B viz metodika práce, ve 2. a 4. sloupci je absolutní počet aplikací do uvedených svalů, 3. a 5. sloupec vyjadřují, jaké % aplikací ze všech aplikací v jedné dané skupině (A nebo B) připadá na uvedený sval

Tabulka 2. Frekvence aplikovaných svalů na horních končetinách

	skupina A		skupina B	
	absolutně	%	absolutně	%
FCR	65	28 %	64	25 %
FCU	50	22 %	50	20 %
biceps brachii	24	10 %	61	24 %
brachioradialis	24	10 %	35	14 %
pronator ter.	22	10 %	18	7 %
FD prof.	7	3 %	–	–
deltoideus	7	3 %	–	–
FD super.	5	2 %	4	2 %
FP longus	4	2 %	–	–

V prvním sloupci je zkratka aplikovaného svalu (FCR = m. flexor carpi radialis, FCU = m. flexor carpi ulnaris, biceps brachii = m. biceps brachii caput longum + m. biceps brachii caput breve (výsledky těchto dvou bříšek jsou sloučeny), pronator ter. = m. pronator teres, FD prof. = m. flexor digitorum profundus, FD super. = m. flexor digitorum superficialis, FP longus = m. flexor pollicis longus), rozdělení na skupiny A a B viz metodika práce, ve 2. a 4. sloupci je absolutní počet aplikací do uvedených svalů, 3. a 5. sloupec vyjadřují jaké % aplikací ze všech aplikací v jedné dané skupině (A nebo B) připadá na uvedený sval

ve skupině B), m. biceps brachii (10 % ve skupině A, 24 % ve skupině B). Dále následují častěji aplikované m. brachioradialis, m. pronator teres. Ostatní svaly jsou aplikovány zřídka. Podrobnou frekvenci svalů (uvedeny jsou svaly aplikované alespoň v 2 % z celkového počtu na horních a nebo dolních končetinách) uvádí tabulka 1 a 2.

Žebříček absolutního počtu aplikací nejčastěji aplikovaných devíti svalových skupin na dolních a horních končetinách je uveden v tabulce 3.

Ve skupině A bylo průměrně za celou dobu sledování u každého pacienta zaznamenáno $34,1 \pm 14,5$ aplikací do svalu a ve skupině B $65,2 \pm 28,0$.

Na jedno sezení průměrně připadalo $3,6 \pm 1,0$ aplikovaných svalů ve skupině A a ve skupině B $3,4 \pm 1,2$.

Tabulka 3. Frekvence nejčastěji aplikovaných svalů – žebříček absolutního počtu všech aplikovaných svalů

sloučeny skupiny A, B	
m. gastrocnemius caput mediale	1046
m. gastrocnemius caput laterale	992
m. semitendinosus + semimembranosus	326
m. adductor magnus + longus	322
m. soleus	264
m. biceps femoris caput breve + longum	238
m. flexor carpi radialis	129
m. flexor carpi ulnaris	100
m. biceps brachii caput breve + longum	85

V prvním sloupci je název aplikovaného svalu, ve druhém sloupci je absolutní počet aplikací v této studii – sloučena počtem skupina A a B

Tabulka 4. Průměrné dávky botulotoxinu u jednotlivých svalů na dolních končetinách

hmotnost	skupina A		skupina B	
	23 ± 12 kg		29 ± 11 kg	
	Botox® U	Dysport® U	Botox® U	Dysport® U
GC mediale	26	90	28	92
GC laterale	26	92	29	91
soleus	31	77	34	105
sem + sem	26	123	35	146
add + add	35	159	49	197
biceps c. br.	28	91	33	155
biceps c. long.	30	94	33	176
tibialis post.	27	149	–	–

V prvním sloupci je zkratka aplikovaného svalu (GC mediale = m. gastrocnemius caput mediale, GC laterale = m. gastrocnemius caput laterale, soleus = m. soleus, sem + sem = m. semimembranosus + m. semitendinosus (výsledky těchto svalů jsou sloučeny), add + add = m. adductor magnus + m. adductor longus (výsledky těchto svalů jsou sloučeny), biceps c. br. = m. biceps femoris caput breve, biceps c. long. = m. biceps brachii caput longum, tibialis post. = m. tibialis posterior), rozdělení na skupinu A a B viz metodika práce, ve druhém řádku je pod skupinou A a B uvedena průměrná hmotnost pacienta, ve 2. a 4. sloupci je průměrná aplikační dávka na sval v preparátu Botox® a ve 3. a 5. sloupci pro preparát Dysport®

B) Absolutní a průměrné dávky botulotoxinu

V průběhu sledování byly používány 2 preparáty – Botox® a Dysport®. Ve skupině A bylo absolutně aplikováno 20 680 jednotek Botoxu® a 120 390 jednotek Dysportu®. Ve skupině B 24 200 jednotek Botoxu® a 127 600 jednotek Dysportu®. Průměrná dávka Botoxu® na jedno terapeutické sezení byla ve skupině A 120,9 ± 99,2 jednotek, ve skupině B 113,9 ± 45,6 jednotek. Průměrná dávka Dysportu® na jedno terapeutické sezení byla ve skupině A 367,0 ± 170,7 jednotek, ve skupině B 357,7 ± 196,3.

U jednotlivých svalů jsme vypočítali průměrné dávky botulotoxinu. Například pro m. gastrocnemius caput mediale byla průměrná aplikovaná dávka Botoxu® u skupiny A 26 jednotek, u skupiny B 28 jednotek, průměrná dávka Dysportu® byla u tohoto svalu 90 jednotek u skupiny A a 92 jednotek u skupiny B. Podrobné údaje o průměrné aplikační dávce k jednotlivým svalům s průměrnou hmotností pacientů uvádí tabulka 4 a 6.

Tabulka 5. Poměr jednotek botulotoxinu preparátu Botoxu® ku Dysportu® u jednotlivých svalů na dolních končetinách

hmotnost	skupina A		skupina B	
	23 ± 12 kg		29 ± 11 kg	
	Botox® U : Dysport® U		Botox® U : Dysport® U	
GC mediale	1 : 3,46		1 : 3,29	
GC laterale	1 : 3,54		1 : 3,14	
soleus	1 : 2,48		1 : 3,09	
sem + sem	1 : 4,73		1 : 4,17	
add + add	1 : 4,54		1 : 4,02	
biceps c. br.	1 : 3,25		1 : 4,70	
biceps c. long.	1 : 3,13		1 : 5,33	
tibialis post.	1 : 5,52		–	

V prvním sloupci je uvedena zkratka aplikovaného svalu (GC mediale = m. gastrocnemius caput mediale, GC laterale = m. gastrocnemius caput laterale, soleus = m. soleus, sem + sem = m. semimembranosus + m. semitendinosus (výsledky těchto svalů jsou sloučeny), add + add = m. adductor magnus + m. adductor longus (výsledky těchto svalů jsou sloučeny), biceps c. br. = m. biceps femoris caput breve, biceps c. long. = m. biceps brachii caput longum, tibialis post. = m. tibialis posterior), rozdělení na skupinu A a B viz metodika práce, ve druhém řádku pod skupinou A a B je uvedena průměrná hmotnost pacienta, ve 2. a 3. sloupci je poměr aplikační dávky preparátu Botoxu® ku Dysportu®

Tabulka 6. Průměrné dávky botulotoxinu u jednotlivých svalů na horních končetinách

hmotnost	skupina A		skupina B	
	23 ± 12 kg		29 ± 11 kg	
	Botox® U	Dysport® U	Botox® U	Dysport® U
FCR	27	110	32	104
FCU	26	124	31	108
biceps brachii	68	161	51	129
brachioradialis	38	159	32	139
pronator ter.	31	121	40	127

V prvním sloupci je uvedena zkratka aplikovaného svalu (FCR = m. flexor carpi radialis, FCU = m. flexor carpi ulnaris, biceps brachii = m. biceps brachii caput longum + m. biceps brachii caput breve (výsledky těchto dvou bříšek jsou sloučeny), pronator ter. = m. pronator teres), rozdělení na skupiny A a B viz metodika práce, ve druhém řádku je pod skupinou A a B je uvedena průměrná hmotnost pacienta, ve 2. a 4. sloupci je průměrná aplikační dávka na sval v preparátu Botox® a ve 3. a 5. sloupci pro preparát Dysport®

Fixní poměr jednotek Botoxu® a Dysportu® neexistuje a liší se (tabulka 5 a 7) sval od svalu. V námi sledovaném souboru dětí kolísal na dolních končetinách v rozmezí od 1 : 2,48 do 1 : 5,52 a na horních končetinách v rozmezí od 1 : 2,37 do 1 : 4,77.

C) Frekvence terapeutických sezení

Počet terapeutických sezení (sezení, ve kterých byl aplikován botulotoxin) ve skupině A a ve skupině B ukazuje tabulka 8. Tak např. ve skupině B průměrně proběhlo za 5 let 16,6 ± 4,7 terapeutických sezení.

D) Průběh účinku botulotoxinu

Nástup účinku botulotoxinu (anamnesticky udávané uvolnění svalů po jednotlivém terapeutickém sezení) byl průměrně zaznamenán ve skupině A 7,6 ± 5,0 dnů (medián 7,0 dnů) a ve skupině B 7,7 ± 3,6 dnů (medián

Tabulka 7. Poměr jednotek botulotoxinu preparátu Botoxu® ku Dysportu® u jednotlivých svalů na horních končetinách

	skupina A	skupina B
hmotnost	23 ± 12 kg	29 ± 11 kg
	Botox® U : Dysport® U	Botox® U : Dysport® U
FCR	1 : 4,07	1 : 3,25
FCU	1 : 4,77	1 : 3,48
biceps brachii	1 : 2,37	1 : 2,53
brachioradialis	1 : 4,18	1 : 4,34
pronator ter.	1 : 3,90	1 : 3,18

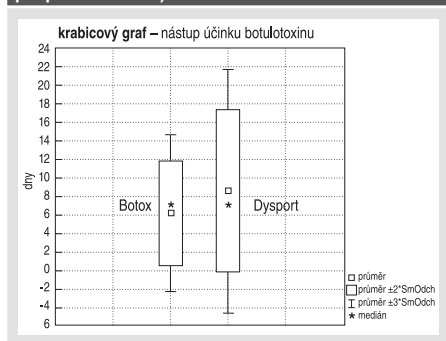
V prvním sloupci je uvedena zkratka aplikovaného svalu (FCR = m. flexor carpi radialis, FCU = m. flexor carpi ulnaris, biceps brachii = m. biceps brachii caput longum + m. biceps brachii caput breve (výsledky těchto dvou bříšek jsou sloučeny), pronator ter. = m. pronator teres), rozdělení na skupiny A a B viz metodika práce, ve druhém řádku pod skupinou A a B je uvedena průměrná hmotnost pacienta, ve 2. a 3. sloupci je poměr aplikační dávky preparátu Botoxu® ku Dysportu®

Tabulka 8. Počet terapeutických sezení

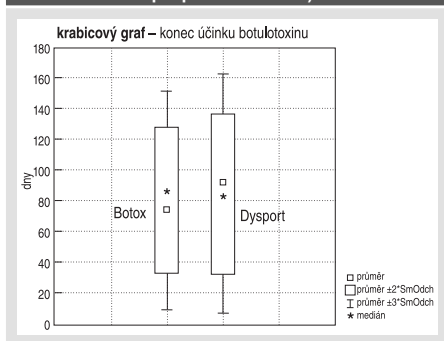
	skupina A		skupina B	
	průměr	SD	průměr	SD
1. rok	4,8	0,9	5,1	1,5
2. rok	7,7	1,4	8,1	2,7
5. rok	16,5	2,0	16,6	4,7
7. rok			24,0	6,4
10. rok			29,0	3,5

V prvním sloupci je uveden počet let, za které je uveden počet terapeutických sezení ve 2. a 4. sloupci, 3. a 5. sloupec vyjadřuje směrodatnou odchylku k počtu terapeutických sezení. Rozdělení na skupinu A a B viz metodika práce. SD – směrodatná odchylka

Graf 1. Zobrazuje nástup účinku botulotoxinu ve dnech u preparátů Botox a Dysport. Účinek je prakticky stejný (medián nástupu u obou preparátů 7 den)



Graf 2. Zobrazuje konec účinku botulotoxinu ve dnech u preparátů Botox a Dysport. Účinek je prakticky stejný (medián ukončení terapeutického účinku u obou preparátů 90 den)



7,0 dnů) po aplikaci. První oslabení účinku botulotoxinu ve skupině A za $48,7 \pm 19,7$ dnů (medián 47,0 dnů) a ve skupině B za $55,9 \pm 35,8$ dnů (medián 53,0 dnů). Konec účinku botulotoxinu byl ve skupině A za $79,5 \pm 29,5$ dnů (medián 90,0 dnů) a ve skupině B za $83,8 \pm 29,7$ dnů (medián 90,0 dnů). Do těchto výpočtů nebyla zahrnuta

Tabulka 9. Ashworthovo skóre u DMO

	skupina A			skupina B		
	N	průměr	SD	N	průměr	SD
začátek	31	3,29	0,59	55	3,5	0,58
1. rok	31	2,62	0,58	55	2,4	0,83
2. rok	31	2,59	0,60	55	2,5	0,50
5. rok	17	2,88	0,93	55	2,5	0,78
7. rok				45	2,5	0,50
10. rok				35	3,0	0,95

Uvádí Ashworthovo skóre u aplikovaných svalových skupin, v prvním sloupci je časové rozmezí, ve kterém je klinicky stanoveno, 2. a 5. sloupec (N) značí počet pacientů, u kterého bylo průměrně stanoveno v daném časovém rozmezí Ashworthovo skóre, 3. a 6. sloupec udává průměrnou hodnotu Ashworthova skóre, 4. a 7. (SD) sloupec udává směrodatnou odchylku Ashworthova skóre. Rozdělení na skupinu A a B viz metodika práce

Tabulka 10. Ashworthova stupnice – hodnocení

0	svalový tonus v normě
1	velmi mírné zvýšení svalového tonu zachytitelného pouze v menší části celého rozsahu pohybu
2	výraznější a dobře patrné zvýšení svalového tonu zachytitelné po většinu rozsahu pohybu, končetinu lze dobře flektovat (extendovat) ve více než v polovině rozsahu pohybu
3	výrazné zvýšení svalového tonu, pasivní pohyb obtížný, a to alespoň v polovině rozsahu pohybu
4	abnormní držení končetiny (flexe, extenze), pasivní pohyb redukován, vznikají kontraktury

Tabulka 10. blíže uvádí Ashworthovu stupnici, v prvním sloupci je stupni ohodnocený svalový tonus, který je popsán ve sloupci druhém

data od 20% pacientů ze skupiny A a od 26% pacientů ze skupiny B. Rodiče těchto dětí neudávali oslabení a konec účinku botulotoxinu, ale přetrvávající účinek, respektive navazující účinek jednotlivých aplikací. Pokud bychom se podívali na rozdíl mezi oběma sledovanými preparáty (bez rozlišení skupiny A a B), nenacházíme jasný rozdíl v nástupu účinku a v zakončení účinku u preparátu Botox a Dysport (graf 1 a graf 2).

E) Ashworthovo skóre – účinek botulotoxinu

Pro zhodnocení účinku botulotoxinu na spasticitu bylo použito Ashworthovo skóre. Hodnota skóre před zahájením aplikací botulotoxinu byla průměrně $3,29 \pm 0,59$ (skupina A), respektive $3,5 \pm 0,58$ (skupina B). V průběhu terapie botulotoxinem byl zaznamenán největší pokles bezprostředně po první aplikaci: $2,62 \pm 0,58$ (skupina A), $2,4 \pm 0,83$ (skupina B). V dalším průběhu se již udržuje stabilní, na konci sledování naopak lehce vzrůstá: $2,88 \pm 0,93$ (skupina A), $3,0 \pm 0,95$ (skupina B). Průběh vývoje Ashworthova skóre popisuje tabulka 9.

F) Vedlejší účinky

Nežádoucí účinky mírného a přechodného rázu uvedlo během sledování (v naprosté většině pouze jednorázově) 17% pacientů. Ve skupině A se objevilo z 55 pacientů během 2–5 let sledování u 7 pacientů nadměrné oslabení svalových skupin v místě injekce (z toho 5 pacientů pouze 1krát, 1 pacient 2krát a 1 pacient 3krát). Dále byly v této skupině u 1 pacienta 1krát bolesti trvající 7 dní v místě vpichu, 2 pacienti referovali 1krát přechodné zarudnutí v oblasti vpichu a 1 pacient, který měl aplikaci do dolních končetin, uvedl 4krát tři týdny trvající generalizovanou slabost a velmi lehkou dysfagii.

Ve skupině B referovali celkem 3 pacienti 1krát přechodnou nadměrnou slabost v oblasti aplikovaných svalových skupin a 1 pacient 1krát subfebrilie po aplikaci botulotoxinu.

G) Sekundární neodpovídavost

U 5 pacientů ve skupině A se rozvinula sekundární neodpovídavost, a to na oba používané preparáty. Rodiče těchto dětí v průběhu studie referovali vymizení efektu botulotoxinu, to vždy na oba postupně vyzkoušené preparáty (po vymizení efektu jednoho preparátu došlo k výměně za druhý, tento ovšem již také neúčinkoval). K neodpovídavosti došlo mezi 232–1468 dny od zahájení terapie botulotoxinem (průměr 844 dní, medián 760 dní). Ve skupině B sekundární neodpovídavost zaznamenána nebyla.

H) Operace

V průběhu sledování a terapie botulotoxinem A prodělalo ortopedickou operaci 12 dětí ze skupiny A (21,8%) a 14 dětí ze skupiny B (45,2%). Tyto operace proběhly v průběhu pětiletého sledování u skupiny A, nebo v průběhu desetiletého sledování u skupiny B. Celkem tedy bylo odoperováno 26 dětí (30,2%). Nejčastěji byly operovány oblasti flexorů kolene, trojhlavého lýtkového svalu a přitahovačů stehna.

Ch) Dotazníkové šetření

Kromě našich záznamů nás zajímal názor rodičů na léčbu botulotoxinem. Zpětně jsme provedli dotazníkové šetření (11). Dotazníky byly buď rozesílány poštou, nebo byly předávány rodičům při klinické vizitě v naší ambulanci. Celková návratnost dotazníků byla 59,3% (51 dotazníků z 86 rozeslaných a rozdaných). Dále je v textu 51 vrácených dotazníků (od 35 chlapců a 16 dívek) bráno jako 100% a u jednotlivých zpracovaných odpovědí je vždy uvedeno odpovídající procento odpovědí.

Při celkovém hodnocení léčby botulotoxinem (výběr z pěti možností – výborná, velmi dobrá, dobrá, uspokojivá, bez efektu) 19,6% rodičů hodnotilo celkově terapii jako výbornou, 41,2% jako velmi dobrou, 31,4% jako dobrou a 7,8% jako uspokojivou. Nikdo nehodnotil terapii botulotoxinem jako bez efektu. Další otázkou bylo zhodnocení celkové léčby botulotoxinem pomocí procent od 0 (žádná účinnost) do 100% (maximální možná účinnost). Odpovědělo 82,4% respondentů a průměrné skóre bylo $67,6 \pm 23,9\%$.

Nežádoucí účinky zaznamenalo 21,6% respondentů a 76,5% je nezaznamenalo (1 respondent neodpověděl). Jako nejčastější nežádoucí účinek byla referována paréza – přílišné oslabení aplikovaných svalů (referováno u 4 dětí), dále to byla celková únava – malátnost (referováno u 4 dětí), bolest v místě aplikace (referováno u 2 dětí), dyzestázie nebo parestázie (referováno u 2 dětí). Další nežádoucí účinky byly popsány vždy pouze u 1 dítěte – a to porucha polykání, zhoršení artikulace, viróza nebo nemocnost po aplikaci, inkontinence po aplikaci v oblasti proximální části přitahovačů stehna. Tyto nežádoucí účinky byly popsány vždy jako přechodné a po určité době zcela regredující. Všichni rodiče bez výjimky, včetně těch, kteří popisovali nežádoucí účinky, (odpovědělo 96,1% respondentů) považují terapii botulotoxinem za bezpečnou.

54,9% rodičů si myslí, že botulotoxin pozitivně ovlivňuje funkci a postavení končetin krátkodobě (v řádu týdnů až měsíců), 2,0% mají názor opačný. 72,5% rodičů si myslí, že botulotoxin dlouhodobě (v řádu let) pozitivně ovlivňuje postavení a funkčnost končetin, 23,5% si nemyslí, že by botulotoxin ovlivňoval klinický stav dlouhodobě. 82,4% rodičů je přesvědčeno, že botulotoxin pomohl zlepšit kvalitu života dítěte, 9,8%

Tabulka 11. V čem pomohl botulotoxin dítěti – dotazníkové šetření rodičů

V čem pomohl botulotoxin dítěti	% kladných odpovědí
chůze	70,6
používání končetiny	68,6
větší nezávislost na ošetřovateli, rodičích	29,4
psaní	3,9
kreslení	3,9
osobní hygiena (na toaletě)	17,6
čištění zubů	0,0
oblékání	31,4
jídlo	9,8
koupání	17,6
koníčky (hry, sport a jiné aktivity)	41,2
zlepšení interakce s kamarády	21,6

Na otázku, která je uvedena v 1. sloupci, odpovídali rodiče, zda si myslí, že aplikace botulotoxinu přispěla ke zlepšení této aktivity. Ve 2. sloupci je uvedeno % kladných odpovědí z 51 navrácených dotazníků, rodiče měli možnost označit několik odpovědí současně.

Tabulka 12. Kdo z okolí dítěte si povšiml efektu terapie botulotoxinem A – dotazníkové šetření rodičů

Kdo z okolí si pozitivní změny všiml	% kladných odpovědí
rodiče	78,4
sourozenci	19,6
další rodinní příslušníci	56,9
kamarádi	29,4
lékaři jiných odborností	49,0
rehabilitační pracovníci	64,7
sousedé	23,5

Na otázku, která je uvedena v 1. sloupci, odpovídali rodiče, kdo z okolí si všiml pozitivní změny při terapii botulotoxinem. Ve 2. sloupci je uvedeno % kladných odpovědí z 51 navrácených dotazníků, rodiče měli možnost označit několik odpovědí současně.

odpovídá záporně. Bolesti svalů ze spasticity před aplikací mělo pouze 13,7% dětí. U všech dětí pomohl ovlivnit botulotoxin bolesti, a to všem v pozitivním slova smyslu. Pokud rodiče měli seřadit, která z následujících možností se podílela na terapii spasticity u dětí nejvíce – zda aplikace botulotoxinu, rehabilitace, ortopedická operace, dlahy a ortézy, nebo jiná farmakoterapie, pak se na prvním místě objevila nejčastěji rehabilitace a jako druhá nejčastější aplikace botulotoxinu. Méně odpovědí připadalo na operační řešení, dlahování a ortézy. Část rodičů ovšem uváděla kombinovanou terapii, a to především rehabilitaci v kombinaci s aplikací botulotoxinu.

Dalšími otázkami jsme se snažili zjistit, v jaké činnosti botulotoxin pomohl dětem nejvíce. Rodiče měli možnost označit několik odpovědí současně. Otázky a procento získaných pozitivních odpovědí uvádí tabulka 11. Vedle těchto definovaných otázek někteří rodiče dále uvedli (vždy v jednom případě) zlepšení v plavání, v celkové nezávislosti a v úchopu předmětu.

Další otázka na rodiče zněla, kdo z okolí si pozitivní změny všiml. Rodiče měli možnost označit současně několik odpovědí. Tabulka 12 vyjadřuje opět četnost odpovědí od konkrétně dotázaných osob. Vedle těchto definovaných otázek rodiče ještě doplnili ve dvou případech učitele.

Další otázkou bylo, v čem pomohl botulotoxin rodičům (rodiče měli možnost označit současně několik odpovědí). 51 % rodičů odpovědělo, že v menší závislosti dítěte na jejich fyzické pomoci, 17,6 % dále označilo zlepšení sociální komunikace (s přáteli, sousedy apod.), 9,8 % získalo více času a 5,9 % odpovědělo, že v návratu do zaměstnání. Někteří rodiče vedle těchto předem definovaných oblastí doplnili, že ve větším sebevědomí (1krát), ve společné dovolené (1krát) a v možnosti dítě neoperovat (2krát). Na otázku, zda by znovu na počátku terapie zvolili léčbu botulotoxinem (100 % respondentů vyplnilo otázku), odpověděli všichni rodiče kromě jednoho respondenta kladně.

Diskuze

A) Frekvence aplikovaných svalů

Některé z aplikovaných svalů či svalových skupin byly aplikovány velmi často. Tedy u těchto svalů předpokládáme a klinické zkušenosti tomu plně nasvědčují, že jejich aplikace měla výborný a opakovatelný klinický efekt na uvolnění spasticity. K těmto svalům se řadí na dolních končetinách na prvním místě m. gastrocnemius caput mediale, m. gastrocnemius caput laterale. Otázkou je, proč m. soleus byl, ač patří do stejné svalové skupiny (m. triceps surae), aplikován daleko méně. Možným vysvětlením je, že svaly m. gastrocnemius caput mediale et laterale jsou na rozdíl od m. soleus ještě navíc svaly pomocnými při flexi kolene. Jejich aplikace se mohla projevit širším a lépe znatelným efektem na uvolnění spasticity, tedy spasticity nejen v oblasti hlezenního kloubu, ale i v kloubu kolenním. Na horních končetinách byly nejvíce aplikovanými m. flexor carpi radialis a m. flexor carpi ulnaris. Vzhledem k tomu, že uvedené svaly nejsou pouze flexory zápěstí (flexe zápěstí je jejich hlavní funkcí), ale i pomocnými flexory loketního kloubu a m. flexor carpi radialis pomáhá při pronaci, mohla jejich aplikace opět vést k daleko širšímu účinku, než bychom jednoduše předpokládali – tedy i k uvolnění loketního kloubu, umožnění lepší supinace a při uvolnění zápěstí k uvolnění funkce flexorů prstů, které nemohou být plně využívány při flexi zápěstí. Pod těmito svaly se nachází m. flexor digitorum superficialis a ze zkušenosti víme, že botulotoxin se lehce šíří z místa aplikace do okolí (aplikující lékaři dobře znají např. nežádoucí efekt při aplikaci do m. flexor carpi ulnaris na oslabení flexe malíčku, nebo ze zcela jiné oblasti dysfagii při aplikaci do m. sternocleidomastoideus). Aplikace m. flexor carpi radialis et ulnaris mohla tedy mírně ovlivnit lehce spasticitu flexorů prstů. Naopak vidíme, že některé svaly byly aplikovány málo frekventně a některé svaly na horních a dolních končetinách zase jako cílová místa ve výše uvedených výsledcích chybí. Buď léčba častěji aplikovaných svalů plně dostačovala, nebo léčba málo léčených svalů nezaznamenala větší opakovaníhodný efekt, anebo nebyla potřeba aplikace z důvodu klinického obrazu. Např. m. pronator quadratus je nezhřídka aplikován u dospělých pacientů a zde se svojí aplikační frekvencí do našich tabulek nedostává. Nicméně celkově stran aplikace svalů se také domníváme, že částečně přispěla tradiční škola ve smyslu aplikačních míst na naší klinice, která byla od zahájení aplikací mezi jednotlivými lékaři předávána, a pokud vzorec aplikace vyhovoval a měl dobrý efekt, nebylo potřeba ho měnit. Z přehledu četnosti uvedených aplikovaných svalů plyne jednoznačný závěr: pokud budeme mít v ordinaci pacienta s dětskou mozkovou obrnou vhodného k terapii spasticity, rozhodně nesmíme přehlédnou výše uvedené nejčastěji léčené svaly botulotoxinem, neboť tyto jistě zasluhují naši pozornost a lze u nich předpokládat úspěch terapie.

B) Absolutní a průměrné dávky botulotoxinu

Vypočítané průměrné dávky jsou dobrým vodítkem při zahájení terapie botulotoxinem a při dlouhodobé aplikaci botulotoxinu. V úvahu je zde ovšem potřeba vzít hmotnost pacienta (u průměrných dávek je uvedena v tabulce 4 a 6 průměrná hmotnost pacientů). Průměrné dávky botulotoxinu na dolních končetinách jsou očekávané lehce vyšší u obou preparátů ve skupině B (která má vyšší průměrnou hmotnost) než ve skupině A. Opačný trend ovšem pozorujeme při aplikaci horních končetin (skupina A zde má lehce vyšší průměrné dávky oproti skupině B). Nejspíše je tento fenomén způsobený menším počtem aplikací na horních končetinách (desítky aplikací) proti končetinám dolním (stovky aplikací) a jde tedy o statistiku malých čísel (tabulka 1, 2, 3). Je ovšem také možné, že v průběhu času na horních končetinách je potřeba menší dávky než na začátku terapie (skupina B byla sledována déle než skupina A), a to i za situace vyšší hmotnosti pacienta. Pokud se podíváme na průměrné dávky botulotoxinu, kolísají přibližně podle objemu aplikovaného svalu (objem skupiny přitahovačů stehna je výrazně větší než jiné aplikované skupiny, a proto jsou zde i vyšší dávky). Z tohoto hrubého pravidla vybočuje m. tibialis posterior, což je ale způsobeno nejspíše velmi malým počtem aplikací tohoto svalu (tabulka 1 a 4). Dávky botulotoxinu uvedené ve výsledcích výše vycházejí z dlouhodobé zkušenosti při terapii dětské mozkové obrny na naší klinice a neodrážejí návody na dávky dostupné v odborném tisku, lze je tedy považovat za zcela samostatný zdroj. Dle našich výsledků neexistuje fixní poměr převodu jednotek mezi Botoxem® a Dysportem®, tento poměr se liší sval od svalu. Nejspíše bude záležet na lokálních anatomických vlastnostech svalu (uspořádání svalu), na funkci svalu (např. svaly s převahou fázické funkce), na přístupnosti svalu k aplikaci, na zvyklosti aplikovat do konkrétního místa svalu (počet nervosvalových plotének, motorické body svalu), na zvyklosti aplikovat do jednoho versus do více míst svalu (větší svaly bývají pravidelně aplikovány do více míst), a také určitě na vlastnostech daného preparátu pronikat do okolí. Konkrétní vysvětlení pro tento fakt ale nemáme, pouze toto zjištění konstatujeme.

C) Frekvence terapeutických sezení

Je zajímavé, že první rok je nejvyšší počet terapeutických sezení a další roky se průměr postupně snižuje. Z klinické praxe ovšem víme, v souladu s našimi výsledky, že po mnoha letech aplikací, rehabilitace a růstu dítěte dochází k modifikaci obrazu spasticity a není potřeba tak často aplikovat. Na rozdíl od začátku terapie botulotoxinem, není po několika letech docházka do naší ambulance vzácné schéma, kdy se aplikuje jen některé klinické vizity a některé ne. Naše výsledky tento klinicky pozorovatelný stav dokumentují. Usuzujeme, že dlouhodobé podávání botulotoxinu modifikuje spasticitu nejen akutně (efekt po konkrétní aplikaci), ale i dlouhodobě (chronický efekt nezávislý na aktuálním podání botulotoxinu).

Podle určitých hypotéz (5) botulotoxin jednak zmírněním spasticity dovolí pacientovi za rehabilitace dosáhnout zlepšení motorických dovedností, dále svým působením na intrafázální vlákna spastického svalu zmírní patologickou aferentaci, a tím ovlivní strukturu centrálního nervového systému (generující abnormální spasticou svalovou kontrakci) a dále umožní spastickým svalům lepší růst.

D) Průběh účinku botulotoxinu

Nástup účinku botulotoxinu byl předvídatelný – v naší studii nastupuje účinek 7. den. Lehce zarážející je datum prvního oslabení účinku botulotoxinu (49 až 56 dnů průměrně, což je méně, než bychom očekávali).

Nicméně do statistiky v tomto případě nebyli zařazeni pacienti, kteří referovali dlouhodobě přetrvávající efekt botulotoxinu až do další návštěvy a do další aplikované dávky. Těchto pacientů bylo 20 % z celkového počtu pacientů ve skupině A a 26 % ve skupině B. Takto uvedenou délku trvání efektu nebylo možné započítat. Konec účinku botulotoxinu u našich pacientů byl přibližně kolem třetího měsíce po aplikaci a opět ve statistice chyběli pacienti (viz výše), kteří hlásili přetrvávající efekt do další aplikace. Pokud jsme se podívali na rozdíl mezi oběma preparáty, nenacházíme jasný rozdíl v nástupu a v ukončení účinku preparátu. Dokonce medián nástupu a ukončení účinku botulotoxinu vyšel na den přesně u obou preparátů. Po této stránce tedy považujeme Botox a Dysport za rovnocenné.

E) Ashworthovo skóre – účinek botulotoxinu

Po první aplikaci došlo k velkému poklesu Ashworthova skóre. Tento pokles odpovídá prvnímu klinicky pozorovatelnému a vcelku dramatickému účinku botulotoxinu na spasticitu svalu doposud tímto způsobem neléčeného. V průběhu dalšího sledování se již Ashworthovo skóre udržuje na stabilní úrovni. Tady víme z klinických zkušeností, že další aplikace botulotoxinu částečně navazují na účinek předchozí aplikace a rodiče dětí referují po několika měsících a letech relativně stabilní obraz spasticity s menším kolísáním než na počátku terapie. V posledním roce sledování skupiny dochází ovšem k lehkému vzestupu Ashworth skóre. Tyto hodnoty lze jednoduše vysvětlit tím, že v pátém (skupina A), respektive desátém roce sledování byli ve sledovaných skupinách již pouze nejtěžší pacienti (tabulka 9, počet pacientů 2. a 5. sloupec). Nejtěžší pacienti byli logicky sledováni nejdéle – ve skupině A 5 let a ve skupině B 10 let. Vývoj Ashworthova skóre u našich dvou skupin dokládá dobrý a stabilní efekt botulotoxinu u dětí s dětskou mozkovou obrnou.

F) Vedlejší účinky

Vedlejší účinky byly vzácné, přechodné a kromě jednoho pacienta z 86, který referoval lehkou přechodnou dysfagii, nezávažné. Nejčastěji bylo referováno nadměrné nežádoucí oslabení svalů v místě aplikace. Po úpravě terapie či změně schématu aplikovaných svalů se vedlejší účinky již neobjevují. Ve skupině A uvádělo z 55 pacientů nežádoucí účinky 11 pacientů, ale z toho většina pouze 1krát za dobu sledování a aplikací. Ve skupině B se objevily nežádoucí účinky u 4 pacientů, a to pouze 1krát za celou dobu sledování (10 let) z 31 pacientů. Celkově tedy lze očekávat nežádoucí účinky nejspíše jednorázově u 17 % sledovaných, z toho většina připadá na nadměrné oslabení aplikovaných svalů. Aplikaci botulotoxinu u dětí proto považujeme za bezpečnou i z dlouhodobého hlediska.

G) Sekundární neopovídavost

Sekundární neopovídavost podle našich výsledků u skupiny s dětskou mozkovou obrnou lze očekávat u 6 % pacientů.

Je zajímavé, že po vymizení efektu jednoho preparátu již neúčinkoval nadále ani druhý preparát (po získání rezistence na Botox, neúčinkoval nadále ani Dysport a naopak po získání neopovídavosti na Dysport neúčinkoval nadále ani Botox). Nedá se určit validně rozdíl mezi oběma preparáty stran sekundární neopovídavosti ani další specifikace, a to vzhledem k velmi malým číslům (pouze 5 pacientů ze skupiny A). U skupiny B neopovídavost zaznamenána nebyla.

H) Operace

Operační řešení u některých pacientů (30,2% z celkového počtu dětí, průměrně $2,4 \pm 1,1$ let od první aplikace) bylo logickým vyústěním snahy o multidisciplinární přístup k dítěti s dětskou mozkovou obrnou. Na ortopedické sledování se, po rehabilitaci, kladl největší důraz.

Ch) Dotazníkové šetření

S návratností dotazníků (59,3%) jsme byli spokojeni. Terapii botulotoxinem hodnotili rodiče jako velmi dobrou. Dle jejich názoru tato terapie ovlivňuje spasticitu jak krátkodobě, v řádu týdnů až měsíců (nástup a odeznění účinku po aplikaci), tak i dlouhodobě (modifikuje postavení končetin, funkčnost svalových skupin). Tato terapie pomáhá řešit bolesti svalů ze spasticity. Zajímavé je, že bolest ze spasticity před aplikací botulotoxinu byla zaznamenána jen u 13,7% dětí v dotazníkovém šetření. Zkušenosti u dospělých se spasticitou odpovídají spíše daleko většímu procentu. Zde bude hrát nejspíše významnou roli časový faktor vzniku spasticity vzhledem k vývoji nervové soustavy – u dítěte přítomnost postižení na počátku postnatálního vývoje (a tím i vývoje a zrání nervového systému) a u dospělých vznik po ukončení vývoje nervového systému (např. pacient s cévní mozkovou příhodou). Vedle botulotoxinu je dle názoru rodičů velmi důležitá rehabilitace. Nejvíce pomohla terapie botulotoxinem v chůzi, ve hrách a sportu dítěte. Změny si vedle rodičů nejčastěji všimli rehabilitační pracovníci. Rodičům tato terapie pomohla především v menší fyzické závislosti dítěte na rodiči. Nežádoucí účinky zaznamenalo 21,6% rodičů, což je číslo větší, než získané z našich ambulantních záznamů (17,4%). Nicméně všichni rodiče bez výjimky považují tuto terapii za bezpečnou a kromě jednoho respondenta by ji znovu na počátku zvolili.

Závěr

Naše výsledky potvrzují účinnost a bezpečnost botulotoxinu při léčbě spasticity u dětské mozkové obrny. Ačkoliv jde o retrospektivní hodnocení a jsme si vědomi faktu, že nejde o dvojité slepou studii, námi uvedená data z této studie zabývající se pacienty v běžné ambulantní praxi mohou být velmi dobrým vodítkem při zahájení a vedení léčby dětí s tímto onemocněním. V multidisciplinárním přístupu k léčbě dětské mozkové obrny má botulotoxin své nezastupitelné místo.

Poděkování

Vřelé poděkování patří všem lékařům, kteří se podíleli na léčbě spasticity u dětí pomocí botulotoxinu v letech 1995 až 2008 na I. neurologické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Chronologicky jsou to prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., MUDr. Hana Streitová, MUDr. Hana Hortová-Klajblová, MUDr. Dagmar Kubová, MUDr. Jiří Zicha, MUDr. Jiří Pulkrábek, MUDr. Igor Nestražil a MUDr. Marek Baláž. V neposlední řadě naše poděkování patří sestrám, bez jejichž pomoci by aplikace botulotoxinu u dětí byla výrazně omezena (Vlasta Dírerová, Anna Hlučková, Jana Bártová, Eva Horáková, Marie Kopíčková).

Naše poděkování patří též MUDr. Alexandře Minkové za pomoc při úpravě dat a textu.

Podpořeno Výzkumným záměrem MŠM0021622404.

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus Brno, I. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: martin.bares@fnusa.cz

Literatura

1. Ashworth B. Preliminary trial of carisprodox in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540–542.
2. Bakheit AMO, Severa S, Cosgrove A, Morton R, Roussonis SH, Doderlein L, Lin JP. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport®) in children with muscle spasticity. *Dev med Child Neurol* 2001; 43: 234–238.
3. 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.
4. Das TK, Park DM. Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 43: 401–403.
5. Kaňovský P, Bareš M, Dufek J, et al. *Spasticita: mechanismy, diagnostika a léčba*. Praha: Maxdorf 2004. 410 s.
6. Kaňovský P, Bareš M, Severa S, Benetin J, Kraus J, Richardson A, Lisý L. Functional benefit of botulinum toxin (Dysport®) in the treatment of dynamic equinus cerebral palsy spasticity: a prospective, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Ces a Slov Neurol Neurochirurg* 2004; 67/100, 1: 16–23.
7. Kaňovský P, Bareš M, Severa S, Richardson A. Long-term efficacy and tolerability of botulinum toxin type A treatment for lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; in press.
8. Kaňovský P, Streitová H, Lněnička J, Bareš M, Kubová D, Hortová H. Indukce změny pohybového vzorce postižených dětskou mozkovou obrnou navozená současnou léčbou rehabilitační a botulotoxinem A. *Čes a Slov Neurol Neurochirurg* 1999; 62/95(4): 203–208.
9. Katz RT, Campagnolo DI. Pharmacological management of spasticity: In: Katz RT (ed.): *Spasticity: State of the art reviews: Physical Medicine and rehabilitation*. Vol. 8. Philadelphia: Hanley & Belfus 1993: 473–480.
10. Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(11): 823–829.
11. Tucha O, Naumann M, Berg D, Alders GL, Lange KW. Quality of life in patients with blepharospasm. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 49–52.
12. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussonis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481–487.
13. Wang Y, Gao B. A dose-response relationship research on botulinum toxin type A local intramuscular injections of lower extremity spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(5): 545–547.