

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А В НЕЙРОПЕДИАТРИИ

УДК 616.831-009.11

Носко А.С., Зыков В.П., Комарова И.Б.

Кафедра неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

THE MAIN QUESTIONS OF BOTULINUM TOXIN A SAFETY IN PEDIATRICIAN NEUROLOGY

Nosko AS, Zykov VP, Komarova IB

Russian Medical Academy of Postgraduate Study. Moscow, Russia

У большинства пациентов (77%) с церебральным параличом (ЦП) одним из ведущих симптомов является мышечная спастичность [1]. В связи с этим контроль над спастичностью является одним из ключевых аспектов в лечении ЦП. Согласно отечественным и международным стандартам лечения спастических форм ЦП ботулинотерапия входит в набор обязательных методов наряду с функциональной терапией, консервативной и оперативной ортопедией, в отдельных случаях, пероральным приемом антиспастических препаратов, селективной дорзальной ризотомией и интратекальным введением баклофена. При решении вопросов о контроле за локальной спастичностью БТА является препаратом первого ряда выбора по причине доказанной высокой эффективности и абсолютной безопасности к применению в детском возрасте [2, 3, 4]. Несмотря на это, до сих пор сохраняется высокий уровень нестроженности врачей и родителей пациентов в вопросах безопасности этого метода лечения.

Негативное отношение к использованию препаратов БТА в педиатрии, обусловлено тем, что БТА является производным ботулинического токсина, наиболее активного нейротоксина. Однако, препараты ботулинического токсина типа А являются производной ботулинического нейротоксина и не обладают полным спектром его свойств. При локальном введении БТА его действие ограничено в пределах области применения и не распространяется на центральный нейрон или, если это и происходит, то степень и скорость крайне низкие. При введении в мышцу действие БТА длится до 6 месяцев, поэтому он не требует частого введения. Благодаря этим уникальным свойствам отношение к БТА, как к смертельно опасному токсину, кардинально изменилось и позволило рассматривать его как эффективный инструмент в лечении широкого спектра неврологических заболеваний у пациентов различных возрастных групп [5–14].

Со времени первого утвержденного показания к применению БТА (косоглазие) в педиатрии в 80-х годах прошлого столетия спектр использования препаратов ботулинического токсина значительно расширился. Результаты применения БТА к настоящему моменту описаны в более чем 5000 научных работах, а применение в нейропедиатрии проанализировано

по результатам лечения более 10000 детей [4]. За этот период времени большое количество исследований было посвящено именно безопасности БТА в нейропедиатрии: проводился тщательный анализ осложнений и побочных эффектов данного метода лечения, как критериев безопасности, которая является не менее важным аспектом, определяющим показания к применению любого метода лечения.

Первый серьезный мета-анализ, посвященный вопросам безопасности применения БТА в неврологии, был опубликован в 2004 году [15]. Были проанализированы результаты исследований, проводившихся за период с 1966 по 2003 год. Критериям включения соответствовали 37 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. Были проанализированы результаты лечения 2309 пациентов, из которых 1425 получали лечение БТА. Ни в одном из исследований не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. ПЭ от легких до средней степени тяжести было выявлено у 25% пациентов по сравнению с 15% в контрольной группой (плацебо). Единственным побочным эффектом, частота которого среди пациентов исследуемой группы статистически значимо превышала показатели в группе плацебо, была фокальная мышечная слабость. Таким образом, данный мета-анализ демонстрирует безопасность применения БТА при различных показаниях.

Howell et al. в 2007 году сообщили об угнетении дыхания и нарушении функции oro-мандибулярной мускулатуры у мальчика с тяжелой формой ДЦП после повторной инъекции БТА [16] и предложили с большей осторожностью подходить к применению БТА у пациентов с псевдобульбарным параличом или с ДЦП V функционального класса согласно GMFCS. В исследовании Graham H.K. et al 2008 г. так же было описано 2 смертельных случая среди пациентов, получавших БТА [19]. Смерть обоих пациентов наступила в результате асфиксии на фоне эпилептического статуса на 3-й и 26-й неделях после введения БТА.

По правилам проведения клинических исследований любой смертельный случай, наступивший в период приближенный к использованию исследуемого медикамента, необходимо фиксировать как серьезный побочный эффект, несмотря на то, что непосредственная,

патогенетическая связь с механизмом действия препарата может отсутствовать.

Таким образом, непосредственная связь с применением препаратов ботулинического токсина типа А крайне сомнительна.

В ревью Albavera-Hernández. С. et al., опубликованном в 2009 году, включающем 20 рандомизированных исследования с участием 882 пациентов, было описано 2 летальных исхода, произошедших на различных стадиях исследований на этапах катамнеза. Ни один из них так же не был связан непосредственно с введением и механизмом действия БТА [21].

Согласно мнению экспертов, опубликованном в Европейском консенсусе 2010 года [18], составленном на основании анализа применения БТА в лечении детей с ДЦП на базе 38 крупных медицинских центров Европы, использование препаратов ботулинического токсина типа А крайне редко сопряжено с серьезными побочными эффектами, однако так же требует повышенного внимания лечение БТА пациентов с GMFCS V, возможно, целесообразнее применять более низкие дозировки БТА.

Таким образом, летальные исходы, зарегистрированные в вышеописанных исследованиях, не имели непосредственной связи с введением БТА и механизмом его действия

В 2010 году был опубликован анализ литературы Delgado et al., в котором вопрос безопасности являлся одним из ключевых. Были проанализированы результаты 17 исследований, в которых были отмечены специфические для БТА побочные эффекты (ПЭ). Ни один из побочных эффектов не привел к госпитализации, все они имели преходящий характер. Чаще всего встречалась локальная болезненность в области инъекции, локальная мышечная слабость и участвовавшие падения. В двух случаях была отмечена дисфагия и недержание мочи у 5 пациентов. Ни одного летального исхода не было зарегистрировано [21]. Таким образом, Delgado et al. пришли к заключению, что для детей с ДЦП степень безопасности БТА расценена как наиболее высокая – класс А, согласно классификации FDA (Food and Drug Administration, USA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США).

А – отсутствие риска;

В («best» – лучшие) – нет доказательств риска;

С («caution» – осторожность) – риск не исключен;

D («dangerous» – опасные) – риск доказан;

X – противопоказаны при беременности.

Опубликован ряд работ, демонстрирующих высокую степень безопасности применения БТА у детей в возрасте младше 24 месяцев. Несмотря на то, что применение препаратов ботулинического токсина типа А у пациентов младше 2-х лет не входит в спектр зарегистрированных показаний, существует ряд состояний (косолапость, акушерский паралич Дюшена-Эрба, ДЦП с рано формирующимся паттерном спастичности) требующий коррекции спастичности в достаточно раннем возрасте, что существенно сказывается на прогнозе и реабилитационном потенциале пациентов.

Результаты лечения препаратами ботулинического токсина типа А 74 пациентов в возрасте до 24 месяцев были проанализированы Pascual-Pascual S.I. и др. в 2009 году. (см. Таблица 1). В совокупности побочные эффекты были зарегистрированы у 4 пациентов (5,4%). Это была незначительная мышечная слабость, которая разрешилась в течение первых 4-х дней после инъекции БТА [22].

В работе Chhina Н. и др. по изучению применения БТА в коррекции косолапости у детей приняли участие 239 пациентов в возрасте до 2-х лет, было проанализировано 523 инъекции. Зарегистрирован однократно побочный эффект, что составило 0,19% от общего числа инъекций. У пациента при осмотре через 2 недели после инъекции БТА была выявлена слабость верхних конечностей с акцентом справа. При выяснении причины ПЭ было установлено, что состояние не было непосредственно связано с БТА, поскольку у пациента диагностировали миелит по результатам МРТ спинного мозга [23].

Таким образом, применение препаратов БТА даже у пациентов младшей возрастной группы, не достигших 2-х лет, показало высокую степень безопасности и оказалось сопряжено с незначительным количеством побочных эффектов легкой степени выраженности.

Согласно анализу литературы зарегистрировано более 30 различных побочных эффектов сопряженных с введением препаратов ботулинического токсина. Применение БТА ассоциировано с респираторными инфек-

Таблица 1. Результаты терапии БТА пациентов в возрасте до 2-х лет. Pascual-Pascual и др.

	Возраст начала ботулинотерапии		Общее количество
	< 1 года	< 2 лет	
Количество пациентов	28	46	74
Заболевание			
ДЦП	7	34	41
Парез Дюшена-Эрба	20	11	31
Кривошея	1	1	2
Побочные эффекты			
Мышечная слабость 1–4 дня	1 (3,6%)	3 (6,5%)	4 (5,4%)
Длительность >4 дней	0	0	

ционными заболеваниями, бронхитами, фарингитами, астмой, мышечной слабостью, нарушением контроля за мочеиспусканием, падениями, лихорадкой и болезненным синдромом [24, 25]. В другом исследовании, Olesh et al., оценивали безопасность трех повторных сессий инъекций БТА в мышцы верхних конечностей у 22 пациентов с ДЦП [26]. Лишь у трех пациентов (13,6%) были зарегистрированы побочные эффекты (локальная или более интенсивная мышечная слабость и пятнистопапулезная сыпь). Russo et al. описывают преходящую слабость в конечностях, гриппоподобные эпизоды, головную боль, рвоту и кашель у детей с ДЦП после инъекций БТА в мышцы верхних конечностей. За исключением мышечной слабости, частота побочных эффектов была сравнима с группой плацебо.

В 2013 году было опубликовано масштабное исследование безопасности применения БТА у детей и подростков с ДЦП. В данной работе проанализировали результаты лечения препаратами БТА 358 детей с ДЦП, которым было проведено в общей сложности 1382 сеанса инъекций [27]. За время исследования был зарегистрирован 51 побочный эффект (без угрозы жизни!), что составило 3,3% от общего числа инъекций, 8,7% от числа пациентов. За 13 лет исследований

было зарегистрировано 5 серьезных побочных эффектов (летаргия), которые были связаны не с введением БТА, а с сопутствующим анестезиологическим пособием и применением миодозалама. Ни один летальный исход зафиксирован не был. Частота побочных эффектов была ассоциирована в большей мере с GMFCS IV-V и эпилепсией.

Antigone Papavasiliou A.S. и др. разделили побочные эффекты на два основных типа: локальные и генерализованные (распространенные).

Структура зарегистрированных побочных эффектов представлена в таблице 3.

Таким образом, по итогам данного исследования БТА был признан как безопасный препарат в лечении детей с ДЦП, а степень выраженности побочных реакций была расценена как легкая.

Серьезное исследование по результатам применения абоботулинического токсина (Диспорт®) было опубликовано в 2016 году [28]. Данное исследование считается крупнейшим из когда-либо проводившихся, плацебо контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности БТА у детей с ДЦП: 241 пациент, 27 центров, 6 стран. Помимо эффективности исследовали профиль безопасности абоботулиниче-

Таблица 2. Характеристика локальных (местных) побочных эффектов. Antigone Papavasiliou A.S. и др., 2013.

	Локальные (местные) побочные эффекты	
Количество	< 30 %	< 4 %
Продолжительность	1–2 дня	1–60 дней
Характеристики	Болезненность, локальное кровоизлияние и отек в области укола	Локальная слабость инъецированной мышцы

Таблица 3. Характеристика локальных (местных) побочных эффектов. Antigone Papavasiliou A.S. и др., 2013.

Эффект	Количество инъекций, повлекших за собой побочные эффекты
Слабость (генерализованная/туловище/конечности)	0,43%/0,36%/0,86%
Другие нарушения тонуса (гипертония/дистония)	0,14%/0,07%
Нарушения глотания	0,22%
Нарушения речи	0,14%
Эпилептические приступы	0,07%
Констипация/рвота/анорексия	0,07%/0,07%/0,07%
Нарушения мочеиспускания	0,22%
Боль	0,22%
Повышенная потливость	0,07%
Нарушения сна	0,07%
Повышенное слюноотечение	0,07%
Гриппоподобный синдром	0,07%
Страбизм	0,07%
Летаргия	0,36%

ского токсина. В результате были получены следующие результаты по возникшим в результате исследования нежелательным явлениям (НЯ):

Серьезных НЯ зарегистрировано не было. Частота НЯ не отличалась по частоте среди пациентов, получавших лечение БТА и пациентов группы плацебо. Таким образом, абоботулинический токсин в очередной раз продемонстрировал себя как препарат с наивысшим уровнем безопасности при применении в нейропедиатрии.

Наш собственный клинический опыт соответствует данным проанализированных нами литературных источников. В исследование участвовало 53 пациента детского возраста со спастическими формами ДЦП. Были проанализированы результаты 133 процедур многоуровневого введения препарата БТА Диспорт®. Частота побочных эффектов составила 5,26% (7 пациентов).

Летальных случаев и значимых генерализованных побочных эффектов за время наблюдения зарегистрировано не было.

Таким образом, учитывая анализ литературных данных и собственный клинический опыт, определенно

можно сказать, что ботулинотерапия спастичности в нейропедиатрии имеет наивысший профиль безопасности: частота побочных эффектов в среднем составляет не более 6%. Большая часть ПЭ являются результатом внутримышечного введения препарата или действия БТА непосредственно на мышцу-мишень. Частота генерализованных побочных эффектов мала, в большом количестве случаев сравнима с группой плацебо, и значительно не нарушает качество жизни пациентов. Эксперты рекомендуют проявлять настороженность при лечении пациентов с GMFCS IV–V. Непосредственная связь введения препаратов ботулинического токсина с угрожающими жизни состояниями не была подтверждена.

Итак, учитывая высокую эффективность, отсутствие альтернативных методов снижения патологически высокого мышечного тонуса у пациентов с ЦП детского возраста, и, что крайне важно, высокий уровень безопасности, препараты ботулинического токсина должны восприниматься как обязательная составляющая программы эффективной реабилитации пациентов со спастическими формами церебрального паралича.

Таблица 4. Характеристика локальных (местных) побочных эффектов. Antigone Papavasiliou A.S. и др., 2013.

Описание НЯ, n (%)	Плацебо (n=79)	10ЕД/кг унилат. 20ЕД/кг билат. (n=80)	15ЕД/кг унилат. 30 ЕД/кг билат. (n=80)	Всего Диспорт® (n=160)
Все связанные с лечением НЯ	7 (8,9)	6 (7,5)	5 (6,3)	11 (6,9)
Мышечная слабость	1 (1,3)	2 (2,5)	0	2 (1,3)
Боль в месте введения	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)
Гипертермия	2 (2,5)	1 (1,3)	0	1 (0,6)

Таблица 5. Собственный клинический опыт безопасности применения препаратов БТА.

Тяжесть побочных эффектов		Всего случаев с ПЭ из 91 инъекции (n/%)
1	Боль, дискомфорт НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ	4(3,0%)
2	Слабость НЕЗНАЧИТЕЛЬНАЯ. Не нарушает повседневной активности	2 (1,5%)
3	Слабость СРЕДНЯЯ. Нарушает незначительно повседневную активность	1 (0,75%)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. YeARGIN-Allsopp, M.; van Naarden Braun, K.; Doernberg, N.S.; Benedict, R.E.; Kirby, R.S.; Durkin, M.S. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: A multisite collaboration. *Pediatrics* 2008, 121, 547–554.
2. Berweck, S.; Heinen, F. Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov. Disord.* 2004, 19, 162–167.
3. Goldstein, E.M. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J. Child. Neurol.* 2006, 21, 189–192.
4. Love, S.C.; Novak, I.; Kentish, M.; Desloovere, K.; Heinen, F.; Molenaers, G.; O'Flaherty, S.; Graham, H.K. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: International consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010, 17, 9–37.
5. Atassi, M.Z.; Oshima, M. Structure, activity, and immune (T and B cell) recognition of botulinum neurotoxins. *Crit. Rev. Immunol.* 1999, 19, 219–260.
6. Mahant, N.; Clouston, P.D.; Lorentz, I.T. The current use of botulinum toxin. *J. Clin. Neurosci.* 2000, 7, 389–394.
7. Glogau, R.G. Review of the use of botulinum toxin for hyperhidrosis and cosmetic purposes. *Clin. J. Pain* 2002, 18, S191–S197.
8. Thant, Z.S.; Tan, E.K. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. *Med. Sci. Monit.* 2003, 9, RA40–R48.
9. Bell, K.R.; Williams, F. Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2003, 14, 821–835.
10. Atassi, M.Z. Basic immunological aspects of botulinum toxin therapy. *Mov. Disord.* 2004, 19, 68–84.
11. Ascher, B.; Rossi, B. Botulinum toxin and wrinkles: Few side effects and effective combining procedures with other treatments. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2004, 49, 537–552.
12. Benedetto, A.V. Commentary: Botulinum toxin in clinical medicine: Part II. *Clin. Dermatol.* 2004, 22, 1–2.
13. Cheng, C.M.; Chen, J.S.; Patel, R.P. Unlabeled uses of botulinum toxins: A review, part 2. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2006, 63, 225–232.
14. Mahajan, S.T.; Brubaker, L. Botulinum toxin: From life-threatening disease to novel medical therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007.
15. Numann M., Jancovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Current medical research and opinion* 2004, Vol. 20, No. 7, 981–990.
16. Coté, T.R.; Mohan, A.K.; Polder, J.A.; Walton, M.K.; Braun, M.M. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53, 407–415.

17. Howell, K.; Selber, P.; Graham, H.K.; Reddihough, D. Botulinum neurotoxin A: An unusual systemic effect. *J. Paediatr. Child. Health* 2007, 43, 499–501.
18. Heinen F., K. Desloovere K., A. S. Schroeder A. S. et. al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14: 45–66.
19. Graham, H.K.; Boyd, R.; Carlin, J.B.; Dobson, F.; Lowe, K.; Nattrass, G.; Thomason, P.; Wolfe, R.; Reddihough, D. Does botulinum toxin a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and “hips at risk”? A randomized, controlled trial. *J. Bone Joint Surg.* 2008, 90, 23–33.
20. Albavera-Hernández, C.; Rodríguez, J.M.; Idrovo, A.J. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin. Rehabil.* 2009, 23, 394–407.
21. Delgado M. et al. 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: 336–343.
22. Pascual-Pascual S.I., Pascual-Castoviero I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13: 511–515.
23. Chhina H., Howren A., Simmonds, Alvarez C. Onabotulinumtoxin A injections: A safety review of children with clubfoot under 2 years of age at BC Children’s Hospital. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2014; 18: 171–175.
24. Naidu, K.; Smith, K.; Sheedy, M.; Adair, B.; Yu, X.; Graham, H.K. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2010, 52, 139–144.
25. Albavera-Hernández, C.; Rodríguez, J.M.; Idrovo, A.J. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin. Rehabil.* 2009, 23, 394–407.
26. Olesch, A.; Greaves, S.; Imms, C.; Reid, S.M.; Graham, H.K. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: A randomized controlled trial. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2010, 52, 79–86.
27. Papavasiliou S.A. et al. Safety of Botulinum Toxin A in Children and Adolescents with Cerebral Palsy in a Pragmatic Setting. *Toxins* 2013, 5, 524–536
28. M. R. Delgado. Abobotulinumtoxin A for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *PEDIATRICS* Volume 1 37, number 2, February 2016.

РЕЗЮМЕ

Результатами многочисленных исследований доказано, что наиболее эффективным методом контроля спастичности в нейропедиатрии является применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА). Однако, в отечественной нейропедиатрической практике до сих пор существует стойкое мнение о вероятной небезопасности применения данного метода для лечения пациентов детского возраста. Анализ зарубежных исследований, а так же собственный клинический опыт позволяют нам говорить о доказанной высокой степени безопасности БТА в лечении церебрального паралича (ЦП), что в сочетании с его высокой эффективностью служит веским основанием для обязательного включения БТА в комплекс реабилитационных мероприятий, позволяющих максимально реализовать реабилитационный потенциал пациентов с ЦП.

Ключевые слова: ДЦП, детский церебральный паралич, ботулинотерапия, БТА, ботулотоксин, лечение спастичности.

ABSTRACT

According to results of multiple researches it was strongly proved that the most efficient method of spasticity control at children with cerebral palsy (CP) is Botulinum toxin A (BTA). However, BTA usage has been limited by hesitations about BTA safety in children among Russian colleagues. Review of a wide range of foreign researches and our own results have given us a strong evidence of BTA safety and efficacy in treatment of children with cerebral palsy. In addition to a high grade of efficacy this could be the strong basis to include BTA on a regular basis as an important part of treatment of children and adolescents with cerebral palsy. That could help with improving of rehabilitative potential of patients with CP.

Keywords: CP, cerebral palsy, botulinum toxin therapy, BTA, therapy of spasticity.

Контакты:

Носко А.С.

E-mail: nosko.anastasia@yandex.ru