

Обсуждения, статистику и профили авторов этой публикации см. по адресу:
<https://www.researchgate.net/publication/283499585>

Сравнение препаратов Dysport и Prosigne при лечении цервикальной дистонии

Статья в Clinical neuropharmacology ■ ноябрь 2015 г.

Импакт-фактор: 2.01 ■ DOI: 10.1097/WNF.000000000000107

ПРОЧТЕНИЯ 11

5 авторов, включая:



Педро Мело Барбоса
Университетский колледж Лондона
1 ПУБЛИКАЦИЯ 0 ЦИТИРОВАНИЙ

[СМ. ПРОФИЛЬ](#)



Каролина Пинто де Соуза
Университет Сан-Паулу
11 ПУБЛИКАЦИЙ 33 ЦИТИРОВАНИЯ

[СМ. ПРОФИЛЬ](#)



Витор Тумас
Университет Сан-Паулу
76 ПУБЛИКАЦИЙ 563 ЦИТИРОВАНИЯ

[СМ. ПРОФИЛЬ](#)

Сравнение препаратов Dysport и Prosigne в лечении цервикальной дистонии

Педро Мело Барбоса, доктор медицинских наук, Гильерме Риччиопо Родригес, доктор медицинских наук, доктор философии, Даниэль Сабино де Оливейра, доктор медицинских наук, Каролина Пинто де Соуза, доктор медицинских наук, и Витор Тумас, доктор медицинских наук, доктор философии

Цервикальная дистония является наиболее распространенным типом первичной очаговой дистонии, и в настоящее время лечение ботулотоксином (БТХ) считается стандартным методом лечения.

Цель: В данном исследовании мы сравнили безопасность и эффективность следующих двух форм ботулотоксина, доступных в Бразилии: абоботулинотоксин А (Dysport) и ботулотоксин типа А из Ланьчжоу (Prosigne) в течение 13 месяцев наблюдения.

Методы: Мы провели проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, в котором одна группа получала лечение препаратом Dysport, а другая — препаратом Prosigne.

Результаты: Четырнадцать пациентов были рандомизированы для получения препарата Dysport, а 20 пациентов — для получения препарата Prosigne; за каждым пациентом наблюдали в течение 13 месяцев, и за этот период они получили 5 инъекций ботулотоксина. В качестве эквивалентной дозы использовалось соотношение 3 ЕД препарата Dysport к 1 ЕД препарата Prosigne. После каждого сеанса лечения мы оценивали улучшение по шкале оценки изменений, основанной на клиническом интервью, и спрашивали о побочных эффектах и продолжительности улучшения. Мы также использовали Торонтскую западную шкалу оценки спастической кривошеи (TWSTRS) до и после первого и пятого сеансов лечения. После первой инъекции средние значения TWSTRS снизились на 12,78 балла в группе Dysport и на 9,98 в группе Prosigne ($P = 0,38$). После последней инъекции снижение значений TWSTRS составило 11,87 балла для Dysport и 11,35 балла для Prosigne ($P = 0,86$).

Выводы: Наши данные показали схожую эффективность и профиль безопасности при сравнении обоих токсинов в лечении цервикальной дистонии.

Ключевые слова: ботулинический токсин, цервикальная дистония, Prosigne, Dysport (Clin Neuropharm 2015;38: 221–226)

Цервикальная дистония (CD) — наиболее распространенный тип первичной очаговой дистонии с поздним началом, частота встречаемости которой колеблется от 0,8 до 1,2 случаев на 100 000 жителей в год, а распространенность — от 2,8 до 18,3 случаев на 100 000 жителей.¹

Лечение CD с помощью инъекций ботулинического токсина (БТХ) в дистонические мышцы считается стандартной практикой, и это подтверждается несколькими клиническими испытаниями, подтверждающими его эффективность и безопасность.^{2,3} В целом, БТХ может облегчить нарушение осанки в 71% случаев и уменьшить боль в 76% пациентов с CD.⁴ В Бразилии существует 5 препаратов БТХ типа А, одобренных для клинического применения: Botox (онаботулинотоксин А), Dysport (абоботулинотоксин А), Dysport (инкоботулинотоксин А), Prosigne (Ланьчжоуский институт биологических продуктов, Китай) и Botulift (Medytox Inc., Южная Корея) — только последний не одобрен для лечения CD.

С кафедры нейронаук и поведенческих наук медицинской школы Рибейран-Прету Университета Сан-Паулу, Рибейран-Прету, Сан-Паулу, Бразилия. Корреспонденцию и запросы на перепечатку следует направлять по адресу: Педро Мело Барбоса, Авенида Бандейрантес, 3900, Монте-Алегри, Рибейран-Прету - СП. Кафедра нейробиологии и поведенческих наук. CEP - 14049-900; Эл. почта: pmbarbosa@me.com Конфликт интересов и источники финансирования: С.Р.С. получала гонорары за лекции от компаний Roche и Boehringer, а VT получала гонорары за лекции от компаний Allergan и Ipsen. Остальные авторы не указали свою причастность. Исследование проводилось с использованием ботулинического токсина, предоставленного Департаментом здравоохранения штата Сан-Паулу. Авторские права © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Все права защищены. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000107

Prosigne — это ботулотоксин типа А, производимый китайской фармацевтической компанией; впервые он был одобрен для клинического применения в Китае в 1993 году с коэффициентом эквивалентности 1:1 по отношению к Botox. Несмотря на то, что Prosigne значительно дешевле других ботулотоксинов, изначально он не получил широкого распространения на мировом рынке из-за отсутствия рандомизированных исследований, проверяющих его эффективность и безопасность. Вследствие этого, в настоящее время Prosigne недоступен в Соединенных Штатах и Западной Европе; Однако его продвижением охвачено более 3,5 миллиардов человек в 33 странах Латинской Америки, Восточной Европы и Азии, включая страны с большим населением, такие как Бразилия, Китай, Индия, Япония, Мексика и Россия.

Данные, подтверждающие эффективность применения препарата Prosigne в лечении дистонии, немногочисленны; то же самое относится и к информации об эквивалентности дозы данной лекарственной формы по сравнению с другими ботулотоксинами. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях препарат Prosigne сравнивали с Botox при лечении пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом.^{5,6} А в другом рандомизированном контролируемом исследовании препарат Prosigne сравнивали с Botox у пациентов с CD.⁷ Результаты этих исследований не выявили существенных различий в эффективности обоих препаратов при дозировке, эквивалентной 1:1. Однако выводы этих исследований основывались на краткосрочных результатах. Дополнительные исследования, сравнивающие Prosigne с другими формами ботулотоксина типа А, не проводились.

Целью данного исследования было сравнение эффективности и безопасности препаратов Prosigne и Dysport при лечении CD в течение 13 месяцев длительного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, сравнивающее препараты Dysport и Prosigne в лечении пациентов с идиопатической CD. Участники исследования набирались последовательно с мая 2010 по июнь 2011 года среди пациентов с первичным церебральным параличом, последовательно посещавших амбулаторную клинику двигательных расстройств Медицинской школы Рибейран-Прету. Критерии включения были следующими: Пациенты старше 18 лет, с клиническим диагнозом первичной CD и без инъекций ботулотоксина в течение предыдущих 16 недель. Первичная цервикальная дистония диагностировалась в тех случаях, когда дистонические движения отсутствовали в других частях тела, а неврологическое обследование не выявляло каких-либо отклонений, за исключением непроизвольных движений в шейном отделе позвоночника или тремора головы. Критериями исключения были следующие: К факторам риска относятся: дистония, явно проявляющаяся в других частях тела, известная гиперчувствительность к ботулотоксину, беременность или послеродовой период, терапия антикоагулянтами или другими препаратами, которые могут нарушать нервно-мышечную передачу в течение периода исследования, а также нервно-мышечные заболевания.

Каждый участник был случайным образом распределен в одну из групп лечения (Dysport или Prosigne) путем подбрасывания монеты. Процесс рандомизации проводил исследователь, не участвовавший в лечении или клинической оценке пациентов. После рандомизации пациентам не разрешалось получать другую форму ботулотоксина до конца исследования. Впоследствии было проведено интервью для сбора демографических данных, включая следующие: возраст, пол, время, прошедшее с начала заболевания, а также время, прошедшее с первой и последней инъекции ботулотоксина для тех пациентов, которые уже получали лечение.

Учитывая, что каждая форма ботулотоксина имеет разную эффективность на единицу дозы, и на основании предыдущих клинических исследований, показавших эквивалентность 1:1 между Prosigne и Botox и эквивалентность 3:1 между Dysport и Botox при лечении пациентов с CD,^{7,8} Мы предположили, что 3 ЕД. Dysport эквивалентны 1 ЕД. Prosigne.

Чтобы избежать использования шприцев с разным объемом восстановленного ботулотоксина, что могло бы нарушить слепоту исследователей, каждые 500 ЕД. Dysport восстанавливали 2,5 мл 0,9% физиологического раствора, а каждые 100 ЕД. Prosigne — 1,5 мл того же раствора. Благодаря этому методу, независимо от используемого токсина, нам удалось получить растворы одинакового объема, сохраняя при этом соотношение 3 ЕД. Dysport на каждую единицу Prosigne. Инъекция была сделана сразу после восстановления.

Все инъекции ботулотоксина проводил один и тот же исследователь (П.М.Б.), невролог, специализирующийся на двигательных расстройствах, который также проводил все клинические обследования. За каждым пациентом наблюдали в течение 13 месяцев, за этот период было проведено 5 сеансов инъекций ботулотоксина. Первая инъекция была проведена при первичном обследовании (V0); впоследствии инъекции повторялись каждые 3 месяца: на третьем (V3), шестом (V6), девятом (V9) и двенадцатом месяце (V12). Клинические обследования проводились перед каждой инъекцией, а также через 1 месяц (V1) после первой и последней инъекции (V13).

Выбор мышц для инъекций осуществлялся главным исследователем с учетом потребностей каждого пациента. Учитывая, что большинство пациентов, участвовавших в нашем исследовании, уже получали лечение ботулотоксином, мы старались поддерживать одинаковую эквивалентную дозировку ботулотоксина на протяжении всего исследования. Схема лечения изменялась (увеличение дозы токсина и/или изменение мышц, в которые вводился препарат, по усмотрению исследователя) только в случае пациентов, сообщивших об ухудшении симптомов после предыдущей инъекции.

Клинический ответ на инъекции ботулотоксина оценивали с помощью следующих двух инструментов: оценка изменений на основе клинического интервью (CIBIC), полученная ретроспективно во время клинического интервью на третьем, шестом, девятом и двенадцатом месяцах (V3, V6, V9 и V12), а также при основном ожидаемом эффекте препарата на тринадцатом месяце (V13), и Торонтская западная шкала оценки спастической кривошеи (TWSTRS), полученная непосредственно перед и через 1 месяц после первой и последней инъекций ботулотоксина (V0, V1, V12 и V13).

Длительность клинического ответа и возникновение побочных эффектов оценивались в ходе клинического интервью на третьем, шестом, девятом и двенадцатом месяцах (V3, V6, V9 и V12). После последней инъекции побочные эффекты также оценивались в ходе клинического обследования на 13-м месяце (V13). Длительность клинического ответа после последней инъекции, или в случаях, когда пациентам проводилась новая инъекция ровно через 3 месяца после предыдущей, оценивалась путем личного контакта через 3 месяца после инъекции. Продолжительность клинического ответа оценивалась следующим образом: отсутствие улучшений, улучшение в течение 1 месяца, улучшение от 1 до 2 месяцев, улучшение от 2 до 3 месяцев и улучшение более 3 месяцев.

Основным критерием оценки эффективности были баллы по шкале TWSTRS, а вторичными критериями — баллы по шкале CIBIC, продолжительность улучшения и побочные эффекты.

При наличии дисфагии она классифицировалась по следующим 3 уровням: мягкая, когда не менялся рацион питания; умеренная, когда возникала необходимость изменить режим питания на ограниченный период времени; и в тяжелой форме, если назогастральное питание требовалось в течение какого-либо времени.

Все пациенты, согласившиеся принять участие, подписали информированное согласие. Как сам исследовательский проект, так и информированное согласие были одобрены местным комитетом по этике научных исследований, и все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Мы провели анализ данных по принципу «намерение лечить». Для статистического анализа мы использовали программное обеспечение SPSS для Windows и следующие тесты: χ^2 тест на демографические данные; для сравнения клинических данных, значений TWSTRS и частоты возникновения побочных эффектов использовался t-критерий для парных выборок; непараметрический тест Манна-Уитни для сравнения значений CIBIC и продолжительности улучшения; а также точный тест Фишера для сравнения клинических фенотипов. При анализе CIBIC, побочных эффектов и продолжительности улучшения значение P считалось статистически значимым, если оно было меньше 0,01 в соответствии с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ В исследование были включены 34 пациента, 14 из которых были рандомизированы для получения инъекций препарата Dysport, а 20 — для получения инъекций препарата Prosigne (Таблица 1). Между обеими группами пациентов не было существенных различий по возрасту, распределению по полу, времени, прошедшему с начала заболевания, и исходным показателям TWSTRS.

ТАБЛИЦА 1. Клинические и демографические данные всех пациентов при первом обследовании (V0)

| | Dysport | Prosigne | P |
|--|--------------|---------------|--------|
| Кол-во пациентов | 14 | 20 | |
| Возраст, среднее значение (стандартное отклонение) | 57,21 (13,2) | 51,95 (12,16) | 0,239* |
| Пол, женский/мужской, н/д | 8/6 | 12/8 | 0,87f |
| Время с момента начала заболевания, среднее значение (стандартное отклонение), лет | 8,43 (7,02) | 15 (10,64) | 0,052* |
| Нет пациентов, впервые получающих лечение ботулотоксином | 3 | 2 | 0,63f |
| Время, прошедшее с момента первой инъекции, среднее значение (стандартное отклонение), лет | 4,14 (4,46) | 7,08 (5,95) | 0,133* |
| Общий балл TWSTRS, среднее значение (95% доверительный интервал) | 38,69 (5,19) | 35,67 (6,09) | 0,49* |
| Среднее значение (95% доверительный интервал) по субшкале тяжести TWSTRS | 21,42 (2,02) | 19,1 (2,49) | 0,19* |
| Среднее значение (95% доверительный интервал) по субшкале инвалидности TWSTRS | 8,92 (2,29) | 8,4 (2,45) | 0,77* |
| Среднее значение (95% доверительный интервал) по подшкале боли TWSTRS | 7,62 (1,88) | 7,67 (2,40) | 0,97* |

*t-критерий для парных выборок.

† χ^2 тест.

ДИ обозначает доверительный интервал.

ТАБЛИЦА 2. Показатели TWSTRS до и после первой и последней инъекций

| TWSTRS | Dysport | | | Prosigne | | |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------|---------------------------------|--------------------------------|-------|
| | Перед первой инъекцией (V0) | После первой инъекции (V1) | P* | Перед первой инъекцией (V0) | После первой инъекции (V1) | P* |
| Общая шкала | 38,69 | 25,91 | 0,001 | 35,67 | 25,78 | 0,000 |
| Подшкала тяжести | 21,42 | 15,78 | 0,002 | 19,1 | 16,45 | 0,005 |
| Подшкала инвалидности | 8,92 | 5,57 | 0,022 | 8,4 | 5,75 | 0,001 |
| Подшкала боли | 7,62 | 4,55 | 0,019 | 7,67 | 3,48 | 0,002 |
| | Перед последней инъекцией (V12) | После последней инъекции (V13) | P* | Перед последней инъекцией (V12) | После последней инъекции (V13) | P* |
| | | | | | | |
| Общая шкала | 27,12 | 15,25 | 0,000 | 26,72 | 15,36 | 0,000 |
| Подшкала тяжести | 17,2 | 11,9 | 0,002 | 16,55 | 10,52 | 0,000 |
| Подшкала инвалидности | 5,3 | 2,7 | 0,015 | 4,94 | 2,94 | 0,001 |
| Подшкала боли | 4,57 | 0,65 | 0,011 | 5,51 | 1,83 | 0,004 |

*t-критерий для парных выборок.

V0 обозначает первоначальную оценку; V1, первый месяц наблюдения; V12, 12-й месяц наблюдения; V13, 13-й месяц наблюдения.

Только 5 из 34 пациентов, включенных в исследование, не получали инъекции ботулотоксина, 3 из них были рандомизированы для получения препарата Dysport.

Распределение различных клинических фенотипов было схожим в обеих группах: у 6 пациентов в группе, получавшей Dysport, и у 8 пациентов в группе, получавшей Prosigne, была кривошея; в каждой группе по 2 пациента имели латероколлис; в каждой группе у одного пациента был ретроколлис; антероколлис был выявлен у 1 пациента в группе, получавшей Dysport, и ни у одного пациента в группе, получавшей Prosigne; у оставшихся 4 пациентов в группе Dysport и 9 пациентов в группе Prosigne наблюдалось сочетание аномальных поз (P = 0,32, точный тест Фишера).

Четыре пациента, принимавших препарат Dysport, и три пациента, принимавших препарат Prosigne, вышли из исследования. В каждой группе лечения после первой инъекции один человек прекратил участие в исследовании: в группе, получавшей Dysport, наблюдалось отсутствие улучшения, а в группе, получавшей Prosigne, — тяжелая дисфагия. Все остальные пациенты, пропустившие назначенные приемы, — это следующие пациенты: в группе, получавшей Prosigne, один пациент был на девятом месяце, а другой — на тринадцатом, а в группе, получавшей Dysport, — три пациента были на тринадцатом месяце.

Оба токсина показали схожие результаты в отношении показателей эффективности. Исходные баллы по шкале TWSTRS были одинаковыми в обеих группах.

и показали значительное снижение через 1 месяц после первого и последнего сеансов лечения (Таблицы 2, 3).

Оценка CIBIC также показала схожие результаты для обоих токсинов: у большинства пациентов наблюдалось улучшение после каждого сеанса инъекций ботулотоксина. Лишь в одном случае пациент сообщил об ухудшении своего состояния после инъекции; этот пациент проходил лечение препаратом Dysport (Рис. 1).

Большинство пациентов отмечали, что клиническое улучшение сохранялось в течение 2-3 месяцев или более 3 месяцев после каждого сеанса лечения. Небольшое число участников отметили улучшение состояния менее чем на месяц или полное отсутствие улучшений. После последней инъекции у всех следующих пациентов улучшение состояния сохранялось более 2 месяцев: в группе, получавшей Dysport, у 5 пациентов наблюдалось улучшение состояния через 2-3 месяца, а у 6 — более чем через 3 месяца, тогда как в группе, получавшей Prosigne, у 6 пациентов наблюдалось улучшение состояния через 2-3 месяца, а у 7 — более чем через 3 месяца (Рис. 2).

Статистически значимых различий между ботулотоксинами в отношении частоты возникновения побочных эффектов обнаружено не было. С учетом всех инъекций за весь период исследования, побочные эффекты наблюдались после 32,4% инъекций, наиболее частым побочным эффектом была дисфагия (27,27%), за которой следовали боль в месте инъекции (4,54%) и мышечная слабость (1,3%). Хотя дисфагия возникла после

ТАБЛИЦА 3. Сравнение снижения баллов по шкале TWSTRS через 1 месяц после первой и последней инъекций Dysport или Prosigne

| TWSTRS | Dysport | | Prosigne | | Первая инъекция Dysport x Prosigne, <i>P</i> | Последняя инъекция Dysport x Prosigne, <i>P</i> |
|-----------------------|---|-----------------------------|---|------------------------------|--|---|
| | Среднее снижение (95% доверительный интервал) | | Среднее снижение (95% доверительный интервал) | | | |
| | Первая инъекция (V1-V0) | Последняя инъекция (V1-V0) | Первая инъекция (V13-V12) | Последняя инъекция (V13-V12) | | |
| Общая шкала | -12,78 (от -6,68 до -18,88) | -11,87 (от -7,17 до -16,57) | -9,98 (от -6,38 до -13,58) | -11,35 (от -7,45 до -15,25) | 0,38 | 0,86 |
| Подшкала тяжести | -5,64 (от -2,64 до -8,64) | -5,3 (от -2,6 до -8,0) | -2,65 (от -0,95 до -4,35) | -6,03 (от -4,23 до -7,83) | 0,06 | 0,62 |
| Подшкала инвалидности | -3,35 (от -0,65 до -6,05) | -2,6 (от -0,7 до -4,5) | -2,65 (от -1,35 до -3,95) | -2,00 (от -1,0 до -3,0) | 0,59 | 0,51 |
| Подшкала боли | -3,07 (от -0,67 до -5,47) | -3,92 (от -1,22 до -6,62) | -4,19 (от -1,69 до -6,69) | -3,68 (от -1,38 до -5,98) | 0,52 | 0,88 |

*t-критерий для парных выборок.

ДИ обозначает доверительный интервал; V0, первоначальная оценка; V1, первый месяц наблюдения; V12, 12-й месяц наблюдения; V13, 13-й месяц наблюдения.

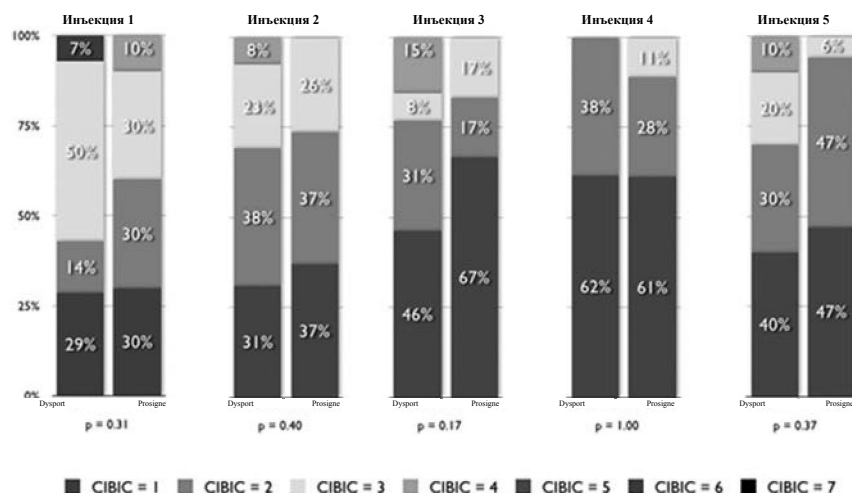


РИСУНОК 1. Результаты CIBIC были получены после каждой инъекции БТХ. В большинстве случаев инъекции приводили к некоторому улучшению состояния при обоих токсинах, без статистически значимых различий между ними. В течение всего периода наблюдения только у одного пациента не наблюдалось улучшения, это произошло в группе, получавшей Dysport, после первой инъекции. *Непараметрический тест Манна-Уитни.

В 27% всех сеансов лечения дисфагия была легкой в 92,8% случаев, только 2 инъекции привели к умеренной дисфагии, а 1 — к тяжелой. Побочные эффекты, выявленные в ходе сеансов лечения, представлены в Таблице 4. В течение 13 месяцев наблюдения ни у одного из пациентов в нашей серии не развилась резистентность к ботулотоксину.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вследствие отсутствия рандомизированных исследований выход компании Prosigne на рынок ботулотоксина вызвал споры и недоверие со стороны научного сообщества. Однако фактор стоимости сыграл значительную роль в его внедрении во многих развивающихся странах с перегруженными системами здравоохранения, и, несмотря на отсутствие убедительных доказательств в поддержку его использования, Prosigne теперь доступен почти половине населения мира. Широкая доступность препарата Prosigne побудила исследователей, в основном из Бразилии, разработать столь необходимые рандомизированные клинические испытания.^{5-7,9} Результаты этих исследований показывают, что Prosigne столь же эффективен и безопасен, как и Botox.

Это первое исследование, сравнивающее препараты Dysport и Prosigne, рандомизированное двойное слепое исследование с анализом по принципу «намерение лечить», в котором приняли участие 34 пациента с CD. Мы собрали репрезентативную выборку пациентов с данным заболеванием, в каждой группе лечения было больше женщин, чем мужчин, а средний возраст составлял пятое десятилетие жизни.¹⁰ В обеих группах лечения наблюдалось одинаковое снижение показателей по шкале TWSTRS после первой и последней инъекций ботулотоксина. Улучшение было очевидно как по общему показателю TWSTRS, так и по его подшкалам: тяжесть, инвалидность и боль. Улучшение показателей по шкале TWSTRS отражает клиническое улучшение дистонии, повышение функциональной способности и уменьшение боли. Полученные данные согласуются с результатами нескольких других исследований, доказавших эффективность ботулотоксина в лечении CD.³ Анализ показателей CIBIC выявил субъективное улучшение; по результатам всех обследований, у большинства пациентов из обеих групп лечения наблюдалось некоторое улучшение. Наши результаты аналогичны выводам других авторов, которые утверждают, что Dysport^{3,8} и Prosigne⁷ оба являются эффективными способами лечения CD.

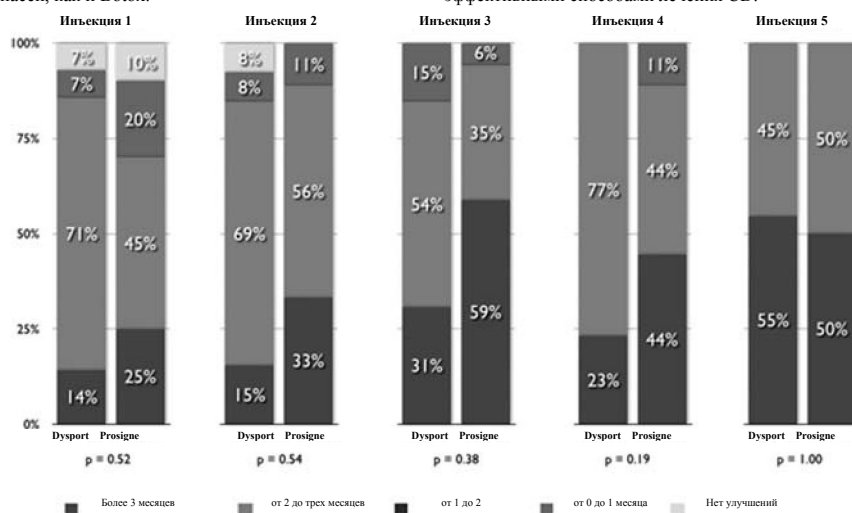


РИСУНОК 2. Длительность улучшения после каждого сеанса лечения. У большинства пациентов улучшение состояния сохранялось более 2 месяцев. Лишь у небольшого процента пациентов после первой и второй инъекций не наблюдалось улучшения. *Непараметрический тест Манна-Уитни.

ТАБЛИЦА 4. Сравнение побочных эффектов после каждого сеанса лечения.

| Лечебный сеанс | Побочный эффект | Dysport, n | Prosigne, n | P |
|----------------|---------------------------|------------|-------------|------|
| 1 | Легкая дисфагия | 6 | 2 | 0,24 |
| | Тяжелая дисфагия | | 1 | |
| 2 | Местная боль | 1 | 3 | 0,69 |
| | Легкая дисфагия | 5 | 3 | |
| | Умеренная дисфагия | | 1 | |
| 3 | Боль и локальная слабость | | 1 | 0,69 |
| | Легкая дисфагия | 3 | 5 | |
| | Местная боль | | 1 | |
| 4 | Легкая дисфагия | 4 | 6 | 0,47 |
| | Умеренная дисфагия | 1 | | |
| | Боль и локальная слабость | 1 | | |
| 5 | Легкая дисфагия | 4 | 1 | 0,05 |

*t-тест для парных выборок с поправкой Бонферрони.

Учитывая, что не существует исследований, сравнивающих Dysport и Prosigne, мы основывали наше решение использовать коэффициент эквивалентности 3 ед. Dysport на 1 ед. Prosigne на основе предыдущих исследований, в которых сравнивались Botox и Prosigne (коэффициент эквивалентности 1:1) и Dysport и Botox (коэффициент эквивалентности 3:1).^{10,11} Выбранный коэффициент эквивалентности привел к одинаковому улучшению в обеих группах, что подтверждает ранее опубликованные данные и добавляет доказательства того, что 1 ед. Prosigne обладает такой же эффективностью, как 1 ед. Botox и 3 ед. Dysport.

Оценка продолжительности улучшения после инъекций ботулотоксина является важным способом определения оптимального интервала между инъекциями, который может обеспечить адекватный контроль симптомов без увеличения частоты побочных эффектов. Наши данные соответствуют результатам современной литературы, показывающим, что средняя продолжительность улучшения после инъекции ботулотоксина составляет от 11 до 12 недель.^{11–13} Одна из потенциальных проблем заключается в том, что мы оценивали продолжительность улучшения ретроспективно, и это может привести к неточным ответам из-за искажения воспоминаний. С другой стороны, поскольку интервью проводились каждые 3 месяца и обычно вскоре после окончания действия ботулотоксина, мы считаем, что ответы хорошо отражали реальность.

Хотя состояние многих пациентов улучшалось более чем на 3 месяца, у значительного числа улучшение длилось несколько меньше – от 2 до 3 месяцев. Если предположить, что инъекции обычно рекомендуются с минимальным интервалом в 3 месяца между ними, то у этой группы пациентов наблюдается преждевременное возвращение симптомов в каждом цикле лечения, и им было бы полезно сократить интервалы между инъекциями. Однако, прежде чем давать такие рекомендации, необходимы дополнительные данные, чтобы убедиться, что сокращение интервалов не приведет к увеличению числа побочных эффектов или развитию нейтрализующих антител к токсину.¹²

После 13 месяцев наблюдения мы отметили общее снижение баллов по шкале TWSTRS по сравнению с исходными показателями, а также заметили, что результаты по шкале CIBIC были ниже, и у большего числа пациентов наблюдалось более длительное улучшение по сравнению с началом исследования. Для сравнения исходных показателей и показателей перед последней инъекцией был проведен статистический анализ, однако результаты не выявили существенных различий. Учитывая, что до начала этого исследования сеансы лечения проводились с интервалом в 4–5 месяцев, мы считаем, что эти изменения свидетельствуют о том, что к концу исследования состояние пациентов клинически улучшилось благодаря кумулятивному благоприятному эффекту, полученному от инъекций, проводимых с регулярным 3-месячным интервалом между ними. Однако из-за методологических проблем мы не можем должным образом рассмотреть этот вопрос. Для ответа на важный вопрос о том, могут ли более короткие интервалы между инъекциями обеспечить лучший контроль симптомов болезни Крона, необходимы дополнительные данные.

Из всех 34 пациентов только у 8 (22,85%) не наблюдалось каких-либо побочных эффектов в течение периода наблюдения, это число совпадает с результатами других авторов, которые в долгосрочном сценарии, только 25% пациентов не испытывают каких-либо побочных эффектов.¹² Предыдущие исследования показали, что побочные эффекты могут возникать после 17–37% всех инъекций ВТХ,^{12,14} при этом дисфагия является наиболее распространенным побочным эффектом, распространенность которого колеблется от 23% до 47%.^{11,12,14–17} Наши данные соответствуют литературным данным: 33,11% всех инъекций приводят к побочным эффектам, а дисфагия возникает в 27,27% всех инъекций.

Потенциальным недостатком этого исследования является то, что до начала исследования большинство пациентов уже регулярно получали лечение ботулотоксином и демонстрировали хороший контроль симптомов. Лишь 5 участников получали ботулотоксин впервые. Учитывая, что мы не предусмотрели период вымывания препарата, в этой группе пациентов улучшение, наблюдаемое после первых инъекций, могло быть остаточным эффектом предыдущей инъекции ботулотоксина. Однако мы считаем, что дизайн исследования (5 инъекций в течение длительного периода наблюдения) минимизировал эффект переноса.

Еще одной методологической проблемой стало использование простой рандомизации, что привело к различному количеству участников в каждой экспериментальной группе. Если бы мы предусмотрели возможность меньшего, чем первоначально ожидалось, размера выборки, блочная рандомизация была бы более целесообразной и привела бы к формированию 2 групп по 17 пациентов в каждой. Главным преимуществом Prosigne остается значительно более низкая стоимость по сравнению с другими формами ботулотоксина. Поскольку ботулотоксин является препаратом первой линии для лечения очаговой дистонии, гемифациального спазма и спастичности (все эти состояния относительно распространены и требуют пожизненного лечения), его стоимость является важным вопросом в контексте и без того перегруженных систем здравоохранения во всем мире.

В заключение, наши данные свидетельствуют о том, что оба токсина, Dysport и Prosigne, обладают схожей эффективностью и профилем безопасности при применении для лечения болезни Крона. Для подтверждения эффективности препарата Prosigne и поддержки его внедрения в большем количестве стран необходимы данные исследований с участием больших групп пациентов.

ССЫЛКИ

1. Дефацио Дж., Янкович Дж., Гиль Дж.Л. и др. Описательная эпидемиология цервикальной дистонии. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2013;3 pii: tre-03-193-4374-2.
2. Комелла К.Л. Лечение цервикальной дистонии ботулиническими токсинами. J Neural Transm 2008;115(4):579–583.
3. Халлетт М., Альбанезе А., Дресслер Д. и др. Обзор и оценка эффективности ботулинического нейротоксина в лечении двигательных расстройств, основанные на фактических данных. Toxicon 2013;67:94–114.
4. Дауэр В.Т., Берк Р.Э., Грин П. и др. Современные представления о клинических проявлениях, этиологии и лечении идиопатической цервикальной дистонии. Brain 1998;121(Pt 4):547–560.
5. Ридер Ч.Р., Шестацкий П., Сокал М.П. и др. Двойное слепое, рандомизированное перекрестное исследование препарата Prosigne против Botox у пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом. Clin Neuropharmacol 2007;30(1): 39–42.
6. Квальято Э.М., Карелли Э.Ф., Виана М.А. Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее ботулинический токсин типа А (Botox) и препарат Prosigne для лечения блефароспазма и гемифациального спазма. Clin Neuropharmacol 2010;33(1):27–31.
7. Квальято Э.М., Карелли Э.Ф., Виана М.А. Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность ботулинического токсина типа А (Botox) и препарата Prosigne при лечении цервикальной дистонии. Clin Neuropharmacol 2010;33(1):22–26.

8. Одергрэн Т., Хьялтасон Х., Кааккола С. и др. Двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах для изучения эквивалентности доз препаратов Dysport и Botox при лечении цервикальной дистонии. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(1):6–12.
9. Гуарани Ф.К., Пикон П.Д., Гуарани Н.Р. и др. Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование двух ботулинических токсинов типа А у пациентов со спастичностью. *PLoS One* 2013;8(2):e56479.
10. Чан Дж., Брин М.Ф., Фан С. Идиопатическая цервикальная дистония: клинические характеристики. *Mov Disord* 1991;6(2):119–126.
11. Пове В., Дойшл Г., Небе А. и др. Какова оптимальная доза ботулинического токсина А при лечении цервикальной дистонии? Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по подбору дозы препарата Dysport. Немецкая исследовательская группа по дистонии. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(1):13–17.
12. Кесслер К.Р., Скутта М., Бенеке Р. Длительное лечение цервикальной дистонии ботулотоксином А: эффективность, безопасность и частота появления антител. Немецкая исследовательская группа по дистонии. *J Neurol* 1999;246(4):265–274.
13. Камарго К.Х., Тейв Х.А., Беккер Н. и др. Цервикальная дистония: клинические и терапевтические особенности у 85 пациентов. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(1): 15–21.
14. Хауссерманн П., Марцох С., Клиnger С. и др. Долгосрочное наблюдение за пациентами с цервикальной дистонией, получавшими лечение ботулиническим токсином А. *Mov Disord* 2004;19(3):303–308.
15. Комелла К.Л., Таннер К.М., ДеФор-Хилл Л. и др. Дисфагия после инъекций ботулотоксина при спастической кривошее: клинические и рентгенологические данные. *Neurology* 1992;42(7):1307–1310.
16. Янкович Дж., Шварц К., Донован Д.Т. Лечение ботулотоксином краниально-цервикальной дистонии, спастической дисфонии, других очаговых дистоний и гемифациального спазма. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(8): 633–639.
17. Барбоза Э.Р., Сильва Х.К.А., Биттар М.С. и др. Лечение дистонии шейки матки ботулиническим токсином: анализ 19 случаев. *Arq Bras Neurol* 1995;14(3):135–148.