

---

# Эффективность и безопасность препарата NT 201 (КСЕОМИН®) при лечении постинсультной спастичности верхней конечности: двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование

Петр Кановски<sup>1</sup> для исследовательской группы NT 201, Т. Плац<sup>2</sup>,  
Ирена Зассин<sup>3</sup>, Георг Комес<sup>3</sup>, Сюзанна Графе<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение неврологии, Медицинская школа университета Палаки, Больница университета, Оломоук, Чешская Республика;

<sup>2</sup> Грейфсвальдский Центр неврологической реабилитации, Университет имени Эрнста-Моритца-Арндта, Грейфсвальд, Германия;

<sup>3</sup> Компания «Мерц Фармасьютикалз ГмбХ», Франкфурт-на-Майне, Германия

---

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И ЦЕЛЬ

Мышечная спастичность, возникающая после инсульта, зачастую влияет на повседневную жизнедеятельность, личную гигиену и на способность передвигаться и может вызывать боль и дискомфорт<sup>1,2</sup>. Варианты фармакологической терапии включают антиспастические препараты системного действия или лечение с помощью химической денервации с использованием спирта или ботулинического нейротоксина типа А (ВТХ-А). Местный антиспастический эффект лечения при помощи ВТХ-А может давать препарату большее преимущество по сравнению с системными антиспастическими препаратами, которые действуют неизбирательно, могут ослаблять не затронутые патологией мышцы и способны вызывать системные побочные эффекты.

Препарат NT 201 (КСЕОМИН®), который одобрен в ЕС и в ряде других стран для лечения блефароспазма и цервикальной дистонии, является новой формой ботулинического нейротоксина типа А, не содержащей комплексных белков. Ли и другими<sup>3</sup> была доказана способность комплексных белков усиливать образование нейтрализующих антител. Целью данного плацебо-контролируемого исследования было показать эффективность и безопасность внутримышечного введения препарата NT 201 при лечении постинсультной спастичности верхней конечности.

## МЕТОДЫ

Было организовано многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для сравнения внутримышечного введения NT 201 или плацебо. К участию были допущены взрослые пациенты с инсультом в анамнезе (как минимум за 6 месяцев до включения в исследование), приведшем к местной спастичности сгибателей кисти или пальцев (что подтверждено наличием соответствующей клинической симптоматики и баллами > 2 по шкале Эшворта). Также было желательно наличие более 2 баллов по шкале оценки недееспособности (DAS) в одной из 4 областей (выбранной пациентом и исследователем в качестве основной цели терапии). Также разрешался прием антиспастических препаратов с мышечными релаксантами центрального

действия и/или препаратов, содержащих бензодиазепин, одобрялось соблюдение режимов физиотерапии и трудовой терапии, если они не изменялись за 2 недели до скрининга; изменять лечение в ходе исследования было запрещено.

### Оценка эффективности

Главным показателем исхода был анализ реакции на лечение через 4 недели. Проявившие реакцию на лечение определялись как пациенты с улучшением (ухудшением) хотя бы на 1 балл от начального уровня по шкале Эшворта для сгибателей кисти. Улучшения более чем на 1 балл в различные временные промежутки и пролеченные группы мышц оценивались как вторичные показатели эффективности. Степень функциональных нарушений личной гигиены пациента, одевания, положения конечности и в болезненности оценивалась с использованием

DAS. Общая оценка эффективности оценивалась исследователем, пациентом и сиделкой с помощью 4-балльной шкалы. Трудности при выполнении заданий оценивались попечителями по шкале от 0 (без трудностей) до 4 (невозможно выполнить задание) вначале, через 4, 12 недель, и в ходе заключительного визита.

### Оценка безопасности

Стандартная оценка безопасности проводилась с использованием традиционных процедур. Образцы крови, собранные до, в течение и после лечения исследовали на наличие антител с помощью иммунофлуоресцентного анализа (ИФА). Если результат ИФА был положительным, то образец крови исследовали *ex vivo* на мышцах путем проведения гемидиафрагмальной пробы.

Пациенты были рандомизированы для получения либо препарата NT 201, либо плацебо. Дозировка была фиксированной для внутримышечного введения согласно рекомендациям Группы исследования спастичности «МЫ ДВИГАЕМСЯ» (Таблица 1)<sup>4</sup> и не превышала 400 единиц. Лечение сгибателей кисти и пальцев было обязательным. Другие группы мышц верхней конечности подвергались лечению в зависимости от клинической необходимости. Последующее наблюдение пациентов осуществляли в ходе периода двойного слепого исследования в течение 20 недель с контрольными посещениями через каждые две-четыре недели. (Схема 1).

### Статистические методы

Подтверждающий анализ основного параметра эффективности базировался на сравнении в ходе контрольного визита (Неделя 4) оценок результатов лечения (соотношение шансов: СШ) сгибателей кисти препаратом NT 201 или плацебо во всей популяции, подвергнутой терапии (ИТТ-популяции). Вторичные показатели эффективности анализировали описательным и исследовательским методами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

75 пациентов были рандомизированы в группу плацебо и 73 — в группу лечения NT 201. По демографическим показателям и основным характеристикам на момент начала исследования значимых различий между группами, принимавшими NT 201 и плацебо, не было (Таблица 2).

### Шкала Эшворта

NT 201 был эффективен в отношении снижения мышечного тонуса сгибателей кисти, пальцев, локтя и большого пальца, а также про-

наторов предплечья. К моменту заключительного визита пациенты, леченные препаратом NT 201, имели достоверно более высокий шанс отреагировать на терапию (соотношение шансов улучшения по шкале Эшворта на > 1 балл для пролеченных групп мышц) по сравнению с теми, кого лечили плацебо. Соотношение шансов к 4-й неделе находилось между 3,12 и 13,43 и было статистически значимым для всех пролеченных групп мышц ( $p < 0,009$ ) (Схема 2).

### Шкала оценки недееспособности

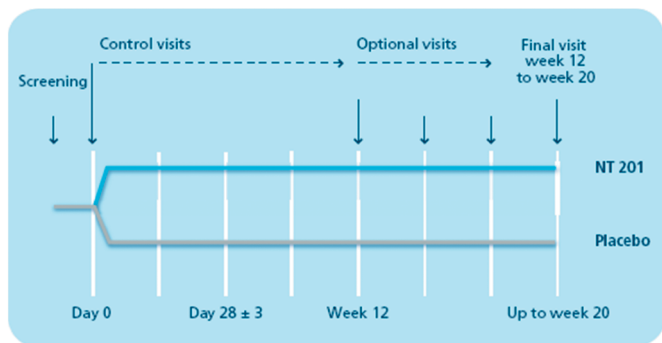
В ИТТ-популяции (популяции пациентов, прошедших регистрацию и начавших получать препарат) наиболее часто выбираемыми целями лечения были одевание (60 пациентов, 40,5%) и положение конечности (54 пациента, 36,5%); (Схема 3). В обеих группах примерно равное число пациентов выбрало каждую из двух основных целей терапии.

Улучшение по сравнению с начальным уровнем в достижении основной цели терапии наблюдалось на 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях со значительными различиями в пользу NT 201 ( $p < 0,005$ ). Кроме значительных изменений в выбранной цели терапии, значительное превосходство над плацебо также наблюдалось по каждой конкретной сфере жизнедеятельности, оцененной по DAS. Статистически значи-

Таблица 1

### Дозировка (в единицах), назначаемая для внутримышечного введения/клинический симптом

Клинический симптом Мышца	Единиц
Рука, согнутая в запястье	90
Лучевой сгибатель кисти	50
Локтевой сгибатель кисти	40
Сжатый кулак	80
Поверхностный сгибатель пальцев	40
Глубокий сгибатель пальцев	40
Рука, согнутая в локте	130-190
Плечелучевая	60
Бицепс	80
Плечевая	50
Пронированное предплечье	25-65
Квадратный пронатор	25
Круглый пронатор	40
Большой палец, приведенный к ладони	10-40
Длинный сгибатель большого пальца	20
Мышца, приводящая большой палец	10
Короткий сгибатель большого пальца/мышца, противопоставляющая большой палец	10



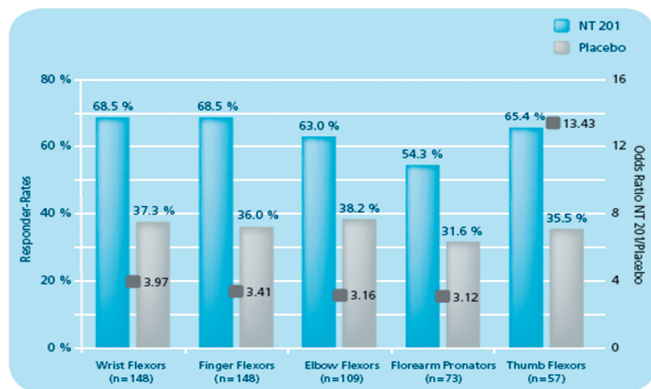
**Схема 1.** Дизайн исследования

	Контроль-ные визиты			Необяза-тельные визиты			Заключи-тельный визит с 12 по 20 не-делю		
Отбор									
	NT 201								
	Плацебо								
День 0	День 28 ± 3	12 не-деля				До 20 не-дели			

мое превосходство NT 201 по сравнению с плацебо в сферах жизнедеятельности, оцененных по DAS, было следующим: гигиена (2-я, 4-я и 8-я недели;  $p < 0,05$ ), одевание (2-я неделя;  $p = 0,003$ ), положение конечности (2-я, 4-я и 8-я недели;  $p < 0,009$ ) и боль (2-я и 4-я недели;  $p < 0,042$ ).

### Шкала оценки нагрузки на ухаживающее лицо

Задачами лица, осуществляющего уход за пациентами, выполнение которых значительно облегчилось по сравнению с плацебо, были «продевание пораженной руки через рукав» ( $p = 0,021$ ) и «мытьё ладони пораженной руки» ( $p = 0,028$ ).



**Схема 2.** Степень реакции на лечение (Шкала Эшворта) и соотношение шансов на 4-й неделе (ITT-популяция,  $n = 148$ )

Доля пациентов, реагирующих на лечение						NT 201
	Сгибатели кисти	Сгибатели пальца	Сгибатели локтя	Пронаторы предплечья	Сгибатели большого пальца	Плацебо
						Соотношение шансов NT 201/плацебо

### Общая оценка пользы лечения

Эффективность NT 201 была оценена пациентами, ухаживающими лицами и врачами как очень хорошая или хорошая в значительно большем соотношении в группе, принимавшей NT 201, по сравнению с группой, получавшей плацебо ( $p < 0,001$ ). В ITT-популяции общая оценка пациентами эффективности была хорошей или очень хорошей у 48 пациентов (65,8%) в группе, принимавшей NT 201, по сравнению с 23 пациентами в группе, получавшей плацебо (30,7%). (Схема 4).

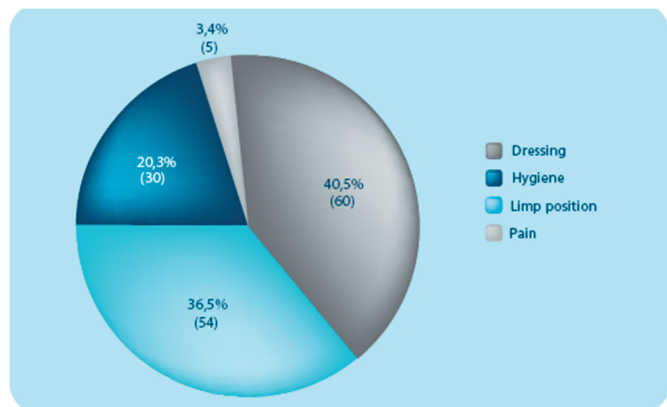
### Шкала оценки нагрузки на ухаживающее лицо

На 4-й неделе превосходство NT 201 над плацебо наблюдалось по пунктам «продевание пораженной руки через рукав» и «мытьё ладони пораженной руки».

Таблица 2

### Демографические и основные характеристики (ITT-популяция, $n = 148$ )

		NT 201 (n = 73)	Плацебо (n = 75)	Итого (n = 148)
Проходившие до этого лечение спастичности верхней конечности ботулиническим токсином (n,%)	Впервые	52(71,2)	60 (80,0)	112(75,7)
	Лечившиеся	21 (28,8)	15 (20,0)	36 (24,3)
Пол (n,%)	Мужской	45(61,6)	50 (66,7)	95 (64,2)
	Женский	28 (38,4)	25 (33,3)	53 (35,8)
Возраст (лет)	Среднее (СО)	58,1 (10,2)	53,3(13,3)	55,6(12,1)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Среднее (СО)	26,4(4,6)	26,3(3,5)	26,3(4,1)
Прошло месяцев с момента диагностирования спастичности	Среднее (СО)	60,9(49,1)	49,2 (47,9)	55,0 (48,7)



**Схема 3.** Шкала оценки недееспособности: выбор цели лечения в % (n), ИТТ-популяция, n = 148<sup>a</sup>

Одевание
Личная гигиена
Положение конечности
Боль

<sup>a</sup> Один из пациентов группы, принимавшей NT 201, выбрал две основных терапевтических цели, поэтому суммарное процентное соотношение превысило 100 %.

вание пораженной руки через рукав» (p = 0,021) и «мытьё ладони пораженной руки» (p = 0,028: ПТ выборка).

### Безопасность

Число случаев нежелательных явлений (НЯ) было одинаково в обеих группах лечения (пациенты с хотя бы 1 НЯ; NT 201: n=20, плацебо: n = 17). У большинства пациентов НЯ были обратимыми и слабой интенсивности (Таблица 3). Ни у кого из пациентов не наблюдалось положи-

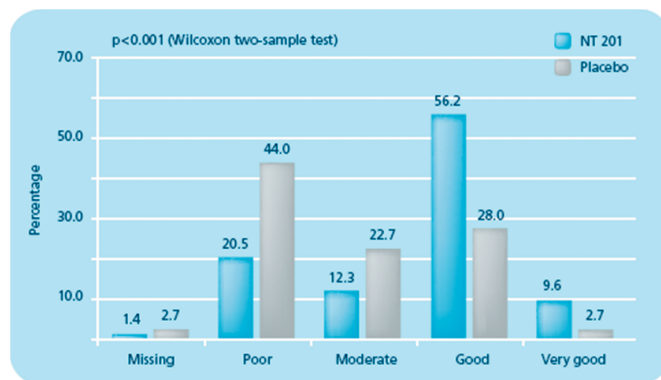
Таблица 3

**Нежелательные явления с частотой > 2% (n, %) независимо от причинной связи<sup>a</sup>**

Нежелательные явления	NT 201 (n = 73)	Плацебо (n = 75)	Итого (n = 148)
Диарея	2 (2,7)	2 (2,7)	4(2,7)
Гипергликемия	3 (4,1)	—	3 (2,0)
Ушиб	1 (1,4)	2 (2,7)	3 (2,0)
Головная боль	2(2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)
Гиперхолестеринемия	2(2,7)	1 0,3)	3 (2,0)
Приступ эпилепсии*	2(2,7)	—	2(1,4)
Рвота	—	2 (2,7)	2(1,4)

<sup>a</sup> Явлением, которое считалось связанным с приемом препарата, была головная боль у одного пациента, принимавшего NT 201

\* Нежелательное явление возникло у пациента, у которого эпилепсия уже была ранее диагностирована и отмечена как сопутствующее заболевание



**Схема 4.** Общая оценка эффективности пациентами (ИТТ-популяция, n = 148)

Процентное соотношение	p<0,001 (Тест Уилкоксона для двух независимых выборок)					NT 201
	Отсутствует	Незначительный	Умеренный	Хороший	Очень хороший	Плацебо

тельной реакции на нейтрализующие антитела при их определении в диафрагме мышцы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**NT 201 был эффективен и безопасен для лечения постинсультной спастичности верхней конечности в дозировках до 435 единиц. Лечение препаратом NT 201 вызвало улучшение в показателях по шкале оценки недееспособности, уменьшение нагрузки на ухаживающее лицо и снижение мышечного тонуса. Ни у одного из пациентов в этом исследовании не выработались нейтрализующие антитела.**

### БИБЛИОГРАФИЯ

- Ozcakir S et al. (2007) Botulinum toxin in poststroke spasticity. Clin Med Res 5: 132-138
- Wissel J et al. (2000) Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. J Pain Symptom Manage 20: 44-49
- LeeJC et al. Microbiology (2005); 151:3739-3747.
- WE MOVE. BTX-A (Botox®) Adult Dosing Guidelines for the Management of Spasticity. (2005) <http://www.mdvu.org/classrooms/cme/CHEMD3/AdultSpastDosing.pdf>

**При поддержке «Мерц Фармасьютикалз ГмБХ», Франкфурт, Германия  
По материалам постера, представленного на 5-м Международном конгрессе по нейрореабилитации в 2008 году  
Бразилиа, Бразилиа,  
24-27 сентября 2008 года**