В свободном доступе в Интернете
OPEN ACCESS
PLOS ONE

Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование двух ботулотоксинов типа А у пациентов со спастичностью

Фабио Коэло Гуарани[1,2]*, Пауло Дорнеллес Пикон[3], Николь Руас Гуарани[2,4], Антонио Кардозу душ Сантос[1], Бьянка Паула Менц Кьелла[5], Каролина Роча Бароне[6], Лусия Коста Кабрал Фендт[6], Педро Шестацкий[3,7]

1 Служба физической медицины и реабилитации, Клиническая больница Порту-Алегри (HCPA), Порту-Алегри, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия, **2** Аспирантура по медицинским наукам, Федеральный университет Риу-Гранди-ду-Сул (UFRGS), Порту-Алегри, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия, **3** Отделение внутренних болезней Клинической больницы Порту-Алегри (HCPA), Порту-Алегри, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия, **4** Школа трудотерапии Федерального университета Пелотас (UFPel), Пелотас, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия, **5** Аптечный отдел, Клиническая больница Порту-Алегри (HCPA), Порту-Алегри, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия, **6**Федеральный университет Риу-Гранди-ду-Сул (UFRGS), Порту-Алегри, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия, **7** Неврологическая служба, отделение ЭМГ, Клиническая больница Порту-Алегри (HCPA), Порту-Алегри, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия

Резюме

Обоснование: Ботулотоксин типа А (btxA) является одним из основных методов лечения пациентов со спастичностью. Prosigne®, новый ботулотоксин серотипа А, возможно, обладает такой же эффективностью, как и Botox® при очаговой дистонии. Однако рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эти препараты в лечении спастичности, не проводилось. Целью нашего исследования было сравнить эффективность и безопасность Prosigne® и Botox® при лечении спастичности.

Методология/Основные выводы: Мы провели двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование с участием 57 пациентов с клинически значимой спастичностью. Пациенты были обследованы в исходном состоянии, через 4 и 12 недель после введения Prosigne® или Botox®. Основными результатами были изменения в показателях модифицированной шкалы Эшворта (MAS), шкалы оценки функциональной независимости (FIM) и педиатрической шкалы оценки инвалидности (PEDI) у пациентов, а также побочные эффекты, связанные с ботулиническим токсином. Оба токсина оказались весьма эффективными в снижении уровня спастичности у взрослых и детей. Не было обнаружено существенных различий между процедурами Prosigne® и Botox® в отношении показателей MAS, FIM и PEDI. Аналогично, частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах.

Вывод: Наши результаты показывают, что Prosigne® и Botox® эффективны и сопоставимы по эффективности и безопасности в течение трех месяцев лечения спастичности.

Регистрация испытаний: ClinicalTrials.gov NCT00819065.

Цитирование: Гуарани ФК, Пикон П.Д., Гуарани Н.Р., дос Сантос АК, Чиелла БПМ и др. (2013) Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование двух ботулотоксинов типа А у пациентов со спастичностью. PLoS ONE 8(2): e56479. doi:10.1371/journal.pone.0056479

Редактор: Энтони Э. Клайн, Университет Питтсбурга, Соединенные Штаты Америки

Получено 27 июня 2012 г. Принято к публикации 14 января 2013 г.; Опубликовано 28 февраля 2013 г.

Все права защищены: ©2013 Гуарани и др. Это статья с открытым доступом, распространяемая в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution, которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любом формате при условии указания автора и источника.

Финансирование: Финансовая поддержка была предоставлена фондом FIPE-HCPA (Фонд поддержки исследований и мероприятий при клинической больнице Порту-Алегри). P.S. получила финансовую поддержку от CAPES, Бразилия. Спонсоры не принимали участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* Эл. почта: fguarany@hotmail.com

Введение

Спастичность — это двигательное расстройство, характеризующееся зависимым от скорости увеличением тонического рефлекса растяжения [1], которое может вызывать боль и инвалидность [2,3]. Наряду с двигательной реабилитацией, ботулинический токсин типа А (btxA) считается одним из основных вариантов лечения пациентов со спастичностью независимо от причин [3]. Хотя функционального улучшения не наблюдается, лечение спастичности ботулотоксином оправдано возможностью облегчения боли и деформаций суставов, а также облегчения самообслуживания, такого как одевание и купание [4,5]. Препараты ботулинического токсина одного и того же серотипа могут иметь различный профиль эффективности и безопасности [6]. Недавно выпущенный btxA, Prosigne®, был использован для лечения спастичности. Однако до настоящего времени в литературе отсутствовали данные о рандомизированных контролируемых исследованиях, анализирующих роль этого препарата у пациентов с повышенным мышечным тонусом.

Тем не менее, два рандомизированных клинических исследования продемонстрировали схожую эффективность при сравнении препаратов Prosigne® и Botox® при очаговой дистонии [7,8]. В этом исследовании мы проанализировали эффективность и безопасность Prosigne® по сравнению с Botox® у пациентов со спастичностью, вызванной несколькими причинами.

Методы

Протокол данного исследования и соответствующий контрольный список CONSORT доступны в качестве дополнительной информации; см. Контрольный список S1 и Протокол S1.

Было проведено двойное слепое перекрестное исследование в соответствии с протоколом http://clinicaltrials.gov/ (регистр. номер: NCT 00819065). В исследовании используется тот же протокол, который был одобрен Комитетом по этике исследований (эквивалент институционального наблюдательного совета) Клинической больницы Порту-Алегри. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Письменное информированное согласие было получено от ближайших родственников, опекунов или попечительниц от имени несовершеннолетних/детей-участников данного исследования.

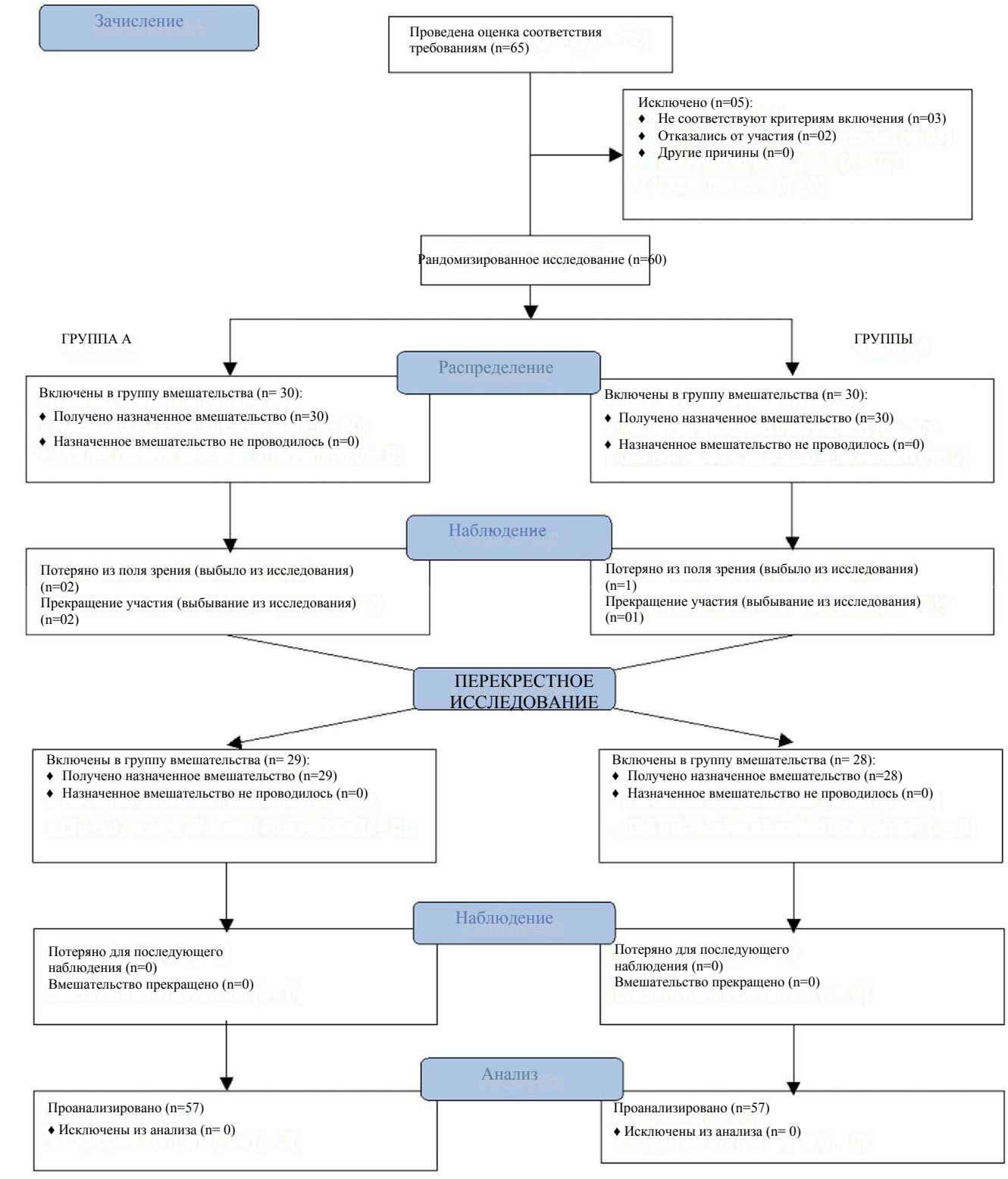

Рисунок 1. CONSORT 2012 Схема потока пациентов. doi:10.1371/journal.pone.0056479.g001

Пациенты, которые последовательно набирались из нашей клиники расстройств спастичности (Клиническая больница Порту-Алегри, Бразилия) и которые соответствовали критериям отбора, были зачислены в порядке очередности (от 1 до 60).

Рандомизация с использованием перестановочных блоков была проведена единственным фармацевтом, не участвовавшим в исследовании, с помощью веб-сайта www.randomization.com, и только этот фармацевт имел доступ к сгенерированному списку в течение всего периода исследования. Фармацевт отвечал за доставку исследуемого препарата за пределы аптечного отдела; никто из персонала, участвовавшего в исследовании (исследователи, пациенты, лица, осуществляющие уход), не имел доступа в аптечный отдел.

Для каждого варианта лечения на шприц-аппликатор были прикреплены специальные этикетки, обеспечивающие соблюдение принципа слепого метода исследования. Ограничение доступа к данным было нарушено только после того, как все данные были признаны достоверными и пригодными для статистического анализа. Реабилитационная программа также регулярно предлагалась всем пациентам. Нежелательные явления оценивались с помощью полуструктурированной анкеты.

Дизайн исследования: Перекрестное исследование

Все пациенты были рандомизированы для получения либо Prosigne® (Ланьчжоуский институт биологических препаратов), либо Botox® (Allergan Pharmaceuticals). Через 12 недель те, кто получал Prosigne®, перешли на Botox® и наоборот (точка пересечения). Наблюдение за пациентами продолжалось еще 12 недель, после чего исследование было завершено. Клинические результаты обеих фаз (до и после перекрестного исследования) были объединены и сопоставлены в зависимости от используемых форм ботулинического токсина (Prosigne® против Botox®).

Критерии включения и исключения

В исследовании могли участвовать пациенты с любой причиной спастичности, если им было более 2 лет и они ранее не получали лечения ботулотоксином типа А или не получали лечения в течение последних 6 месяцев. Мы исключили всех пациентов, у которых наблюдалась фиксированная контрактура (MAS = 4) или выраженная атрофия пораженной конечности, которые в настоящее время проходили хирургическое лечение спастичности, принимали препараты, влияющие на нервно-мышечную передачу, имели известные противопоказания к применению btxA, а также беременных пациенток. На Рисунке 1 представлена блок-схема участия пациентов в исследовании.

Лечение, режим дозирования и титрование

Пациенты были рандомизированы на Botox® в обычной эффективной дозе или на Prosigne® в соотношении 1:1 (1 единица Botox® на 1 единицу Prosigne®). Это соотношение было выбрано на основе доз, указанных в предыдущих исследованиях [7,8]. Оба препарата btxA были разбавлены стерильным хлоридом натрия (10 ед/0,2 мл).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов (n = 57).

Демографические данные	n (SD)
♂	26
♀	31
Дети (2–11 лет)	32
Взрослые (с 12 лет)	25
MAS	2,07 (0,5)
FIM	101,6 (21,1)
PEDI	53,08 (10,5)
Вес (кг)	40,9 (25)
Рост (см)	135 (27)
ИМТ	20,4 (6,3)
Церебральный паралич	38
Инсульт	16
Другое	3

MAS: Модифицированная шкала Эшворта; FIM: Шкала оценки функциональной независимости; PEDI: Педиатрическая оценка инвалидности; ИМТ: Индекс массы тела; SD, стандартное отклонение.

doi:10.1371/journal.pone.0056479.t001

Таблица 2. Дозировка btxA для мышц.

Мышцы	Средние дозы U* (мин.–макс.)
Большая грудная мышца	72 (30-100)
Двуглавая мышца плеча	71 (20-100)
Плечелучевая мышца	38 (30-60)
Лучевой сгибатель запястья	32 (10-60)
Локтевой сгибатель запястья	33 (10-60)
Квадратная мышца предплечья	19 (10-30)
Круглый пронатор	19 (10-40)
Глубокий сгибатель пальцев	24 (10-40)
Поверхностный сгибатель пальцев	24 (10-40)
Длинный сгибатель большого пальца	15 (10-20)
Мышца, приводящая большой палец	10 (10-10)
Мышца, противопоставляющая большой палец	10 (10-10)
Большая приводящая мышца	53 (30-100)
Прямая мышца бедра	25 (25-25)
Полусухожильная мышца	33 (20-50)
Полуперепончатая мышца	33 (20-50)
Задняя большеберцовая мышца	35 (20-50)
Икроножная мышца	64 (20-100)
Камбаловидная мышца	26 (10-50)

*Ед. btxA.

doi:10.1371/journal.pone.0056479.t002

Доза btxA на инъекцию определялась в соответствии с общепринятыми рекомендациями [9]. Препарат btxA готовился перед каждой инъекцией фармацевтом (B.P.M.C.), не знавшим личности пациента. Места инъекций, количество инъекций и доза на каждом сеансе лечения были одинаковыми в обоих вариантах лечения. Результаты лечения пациентов оценивались на исходном этапе, а также через 4 и 12 недель после первой и второй инъекции. Главный исследователь (FCG), обладающий обширным опытом лечения пациентов со спастическим параличом, оценивал состояние каждого пациента при каждом посещении. Через 12 недель после первой инъекции (Prosigne® или Botox®) процедуры были изменены (Prosigne® на Botox® и наоборот), по-прежнему применялся метод двойного слепого введения. Дата повторной инъекции была заранее определена на исходном этапе и сохранялась до конца исследования. Пациенты, принимавшие препараты перорально, оставались на стабильной дозировке в течение как минимум 30 дней до начала исследования и на протяжении всего исследования. После начала исследования не было никаких изменений в методах или результатах испытаний. Основные результаты данного исследования были следующими: 1) уровень спастичности, измеренный по модифицированной шкале Эшворта (MAS), субъективно оценивался по шкале от 0 до 4; 2) уровень функциональности, измеренный по шкале оценки функциональной независимости (FIM) для пациентов старше 8 лет, варьировался от 18 до 126; и 3) шкала PEDI для пациентов младше 8 лет варьировалась от 0 до 100. Побочные эффекты оценивались с помощью структурированного клинического интервью с открытыми вопросами.

Размер выборки и анализ данных

Размер выборки был рассчитан с использованием программы PEPI (версия 2.0) при уровне значимости 0,05. Предполагая, что клинически значимым будет лишь разница в 60,7 баллов по основному показателю (средние изменения баллов MAS) [10], и обеспечивая мощность 95% для сравнений, было подсчитано, что для исследования не меньшей эффективности потребуется в общей сложности 56 пациентов.

Таблица 3. Критерии оценки клинических результатов на исходном уровне, через 4 недели и через 12 недель после лечения ботулотоксином.

Шкала	Субшкала	Момент времени	Prosigne® (n = 57) Среднее значение (стандартное отклонение)	Botox® (n = 57) Среднее значение (стандартное отклонение)	Разница между группами по конечной точке (95% ДИ)	Величина эффекта (95% ДИ)
MAS						
		Исходное значение	1,93 (0,5)	1,84 (0,46)	0,09 (от 20,06 до 0,23)	0,18 (от 20,19 до 0,54)
		4 недели	1,28 (0,41)	1,42 (0,48)	20,14 (от 20,26 до 20,01)	20,31 (от 20,68 до 0,06)
		12 недель	1,52 (0,39)	1,59 (0,53)	20,07 (от 20,21 до 0,07)	20,13 (от 20,49 до 0,24)
FIM						
		Исходное значение	103,20 (23)	102,57 (23,67)	0,63 (от 21,43 до 2,68)	0,03 (от 20,65 до 0,7)
		4 недели	102,2 (29,5)	105,5 (16,2)	23,3 (от 22,1 до 4,5)	20,14 (от 20,76 до 0,48)
		12 недель	103,92 (22,85)	103,07 (23,36)	0,85 (от 21,39 до 3,09)	0,04 (от 20,64 до 0,71)
PEDI						
	Самостоятельное лечение					
		Исходное значение	56,86 (12,89)	58,40 (13,31)	21,54 (от 25,09 до 2)	20,12 (от 20,56 до 0,32)
		4 недели	58,9 (14,3)	62,4 (12,1)	23,5 (от 22,9 до 1,2)	20,26 (от 21,21 до 0,73)
		12 недель	61,30 (13,55)	61,38 (13,74)	20,08 (от 22,60 до 2,43)	20,01 (от 20,44 до 0,43)
	Мобильность					
		Исходное значение	49,17 (15,07)	51,75 (14,29)	22,58 (от 25,19 до 0,02)	20,18 (от 20,61 до 0,27)
		4 недели	51,8 (16,9)	52,3 (8,5)	20,5 (от 20,8 до 1,9)	20,04 (от 21,00 до 0,93)
		12 недель	53,60 (14,07)	51,61 (14,52)	1,98 (от 0,42 до 3,55)	0,14 (от 20,30 до 0,58)
	Социальная функция					
		Исходное значение	57,93 (11,72)	57,14 (10,74)	0,78 (от 22,34 до 3,91)	0,07 (от 20,37 до 0,51)
		4 недели	58,1 (11,3)	61,5 (10,7)	23,4 (от 23,7 до 0,5)	20,31 (от 21,26 до 0,68)
		12 недель	61,14 (12,55)	61,93 (11,43)	20,78 (от 23,51 до 1,94)	20,07 (от 20,50 до 0,37)

MAS: Модифицированная шкала Эшворта; FIM: Шкала оценки функциональной независимости; PEDI: Педиатрическая оценка инвалидности; SD: Стандартное отклонение; ДИ: Доверительный интервал.

doi:10.1371/journal.pone.0056479.t003

Распределение данных оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка, который показал нормальное распределение для всех переменных результатов. Поэтому для анализа повторяющихся измерений мы использовали t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ (ANOVA) с обобщенными уравнениями оценивания, а при необходимости — апостериорный тест Бонферрони. Показатель MAS был получен для всех мышц, вовлеченных в спастичность, у всей группы пациентов и выражен в виде средних изменений при каждом посещении. Для анализа мы учитывали исходные результаты, результаты через 4 недели (пиковый эффект) и через 12 недель по шкале MAS. Ввиду перекрестного дизайна исследования, для оценки влияния эффекта переноса от одного препарата к другому, мы также проанализировали различия в изменениях показателей MAS, FIM и PEDI на 4-й неделе до и после перекрестного исследования, используя t-критерий Стьюдента для каждого сравнения. Для анализа нежелательных явлений мы сначала разделили пациентов на 2 группы (тех, кто получил больше, и тех, кто получил менее 10 ЕД. ботулинического токсина на килограмм массы тела) и использовали критерий хи-квадрат Макнемара. Мы также проанализировали дозозависимые побочные эффекты с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки статистической значимости мы использовали значение $p = 0,05$. Однако, поскольку в исследованиях не меньшей эффективности и эквивалентности обычно предпочтительнее использовать более информативный подход, мы выразили значимость результатов, используя доверительные интервалы для основных результатов [11].

Результаты

Первоначально в группу лечения btxA было случайным образом отобрано 60 пациентов. После первых инъекций btxA по неизвестным причинам было 3 случая отказа (2 из группы Prosigne® и 1 из группы Botox®).

Таким образом, в каждом этапе исследования было полностью обследовано 57 пациентов (см. Рисунок 1).

Большинство наших пациентов страдали церебральным параличом (65%) менее 12 лет (56%). Демографические и клинические характеристики пациентов суммированы в Таблице 1. Средняя доза btxA на кг массы тела, введенная пациентам в возрасте до 12 лет и старше 12 лет, составила 7,863,8 ЕД. и 3,361,5 ЕД. (t-критерий; $p < 0,001$) соответственно. В Таблице 2 показана средняя доза btxA для каждой мышцы.

После 4 недель каждой инъекции (пиковый эффект) объединенные данные двух этапов исследования (до и после скрещивания) показали, что как лечение препаратом Prosigne®, так и лечение препаратом Botox® были значительно эффективны в снижении показателей MAS; однако, мы не смогли получить достоверных результатов. не обнаружено заметных различий между двумя препаратами (t-критерий; Величина эффекта (ES): 20,31; 95% ДИ: от 20,68 до 0,06). Через 12 недель (в конце исследования) снова были обнаружены значительные различия между исходными показателями MAS для обоих препаратов, и не было обнаружено различий между процедурами Prosigne® и Botox® (t-тест; ES: 20,13; 95% ДИ: от 20,49 до 0,24). Результаты всех клинических оценок после лечения ботулотоксином суммированы в Таблице 3.

Мы также провели анализ подгрупп детей и взрослых по отдельности, и получили аналогичные результаты в отношении изменений, наблюдаемых в показателях MAS. При сравнении эффекта Prosigne® или Botox® через 4 недели на обеих фазах исследования различий обнаружено не было ($p = 0,3$ до пересечения; $p = 1,0$ после пересечения). Что касается функциональных изменений, то существенных изменений в показателях FIM или PEDI от исходного уровня до 4 или 12 недель не наблюдалось ни при одном из видов лечения (Таблица 3).

Двумя наиболее распространенными побочными эффектами, о которых сообщали пациенты в обеих группах, были местная боль и покраснение кожи, оба из которых носили временный характер и хорошо переносились.

Таблица 4. Количество пациентов (всего = 57) с клиническими побочными эффектами (критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса).

Нежелательные явления	кол-во (n)	Prosigne®	Botox®	*p*
Местная боль	9	5	4	0,7
Покраснение кожи	5	1	4	0,2
Сонливость	3	2	1	0,6
Локальные кровоподтеки	3	1	2	0,6
Мышечная слабость	3	2	1	0,6
Разрыв	2	1	1	0,9
Кашель	1	0	1	0,5
Высокая температура	1	0	1	0,5
Зуд	1	0	1	0,5
Отсутствие аппетита	1	1	0	0,5
Затуманенное зрение	1	0	1	0,5
Рвота	1	1	0	0,5
Покраснение глаз	1	1	0	0,5
Отек	1	1	0	0,5
Тошнота	1	1	0	0,5
Полидипсия	1	1	0	0,5
Сухость во рту	1	1	0	0,5
Боль в груди	1	1	0	0,5
Гипертензия	1	1	0	0,5
Усталость	1	1	0	0,5

doi:10.1371/journal.pone.0056479.t004

Кроме того, частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах (точный тест Фишера; $p < 0,5$ для всех событий), как показано в Таблице 4. Кроме того, у пациентов в возрасте до 12 лет не было повышенного риска побочных эффектов при применении Botox® ($x^2 = 0,016$; $p = 0,9$) или лечение препаратом Prosigne® ($x^2 = 0,001$; $p = 0,9$). При наличии побочных эффектов они не зависели от дозы ($x^2 = 0,009$; $p = 0,9$ для Prosigne® и $x^2 = 0,54$; $p = 0,5$ для Botox®). При анализе подгрупп возраст пациентов (дети и взрослые) не оказывал влияния на частоту возникновения побочных эффектов независимо от применяемого лекарственного препарата. Когда мы сравнили только системные побочные эффекты btxA (сухость во рту, сонливость, утомляемость и т.д.) между группами, абсолютное число случаев составило 15 для Prosigne® и 7 для Botox®. Однако эта разница не достигла статистической значимости (точный тест Фишера, $p = 0,25$).

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравниваются Prosigne® и Botox® для лечения спастичности. Результаты данного исследования показали, что оба препарата одинаково эффективны и безопасны для пациентов со спастичностью. Этот вывод согласуется с результатами недавних исследований у пациентов с очаговой дистонией [7,8]. Как и ожидалось, снижение мышечного тонуса не сопровождалось значительным улучшением функционального состояния ни при одном из типов ботулинического токсина. Это согласуется с другими исследованиями, которые не выявили значительного функционального улучшения при данном лечении у пациентов со спастичностью [2–4,12–14].

Что касается MAS (основного результата), то его доверительный интервал очень близок к 0,7 (минимальная клинически значимая разница), и, следовательно, возможно, что преимущество Prosigne® было бы оценено, если бы размер выборки был больше. Поэтому в будущем оправданы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов для уточнения этого вопроса.

Наличие побочных эффектов (таких как сухость во рту, сонливость и усталость) может быть обусловлено системным распространением токсина за пределы места внутримышечной инъекции, и, поскольку эти эффекты не зависели от дозы btxA и возраста пациента, их следует рассматривать как идиосинкратические. Как видно из Таблицы 4, нежелательные явления, хотя и не были статистически значимыми, по-видимому, были более частыми у пациентов, получавших препарат Prosigne®. Следовательно, эти результаты необходимо дополнительно изучить в будущих исследованиях препарата Prosigne® с участием большего числа пациентов.

В некоторых развивающихся странах, таких как Бразилия, правительство предоставляет бесплатное распространение ботулинического токсина пациентам, которые соответствуют клиническим критериям согласно научно обоснованным рекомендациям [13]. Таким образом, снижение стоимости Prosigne® может способствовать ценовой конкуренции между различными лекарственными формами и расширить доступность препарата для большего числа пациентов. Действительно, это уже произошло с пациентами с очаговой дистонией в некоторых регионах Бразилии [14].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, по этическим соображениям мы не проводили период вымывания, и, учитывая период полураспада в 12 недель, это могло бы вызвать эффект переноса действия одного препарата на другой. Однако величина возможного эффекта переноса статистически не отличалась между группами непосредственно перед перекрестным переходом (12-я неделя). Во-вторых, мы не наблюдали за пациентами в течение более длительного периода времени, но есть убедительные доказательства того, что 4 недели — это оптимальный срок для оценки эффективности лечения спастичности ботулиническим токсином [12].

В заключение, несмотря на ограничения этого исследования, наши результаты показывают, что Prosign® и Botox® одинаково эффективны и безопасны для лечения спастичности через 12 недель. Поскольку лечение с помощью btxA считается дорогостоящим, наши результаты могут представлять интерес с фармакоэкономической точки зрения, особенно в развивающихся странах. В будущих исследованиях следует более подробно изучить сопоставимость различных составов btxA и серотипов, используя больший размер выборки и дополнительные параметры, включая безопасность, экономическую эффективность и соотношение затрат и выгод.

Дополнительная информация

Протокол S1. Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, сравнивающее две коммерческие формы ботулинического токсина типа А при лечении спастичности.
(DOC)

Контрольный список S1 CONSORT 2010: перечень информации, которую необходимо включить при составлении отчета о рандомизированном исследовании.
(DOC)

Благодарности

Авторы хотели бы выразить благодарность Секретариату здравоохранения штата Рио-Гранде-ду-Сул за предоставленные в данном исследовании лекарственные препараты, а также медицинскому персоналу отделения физической медицины и реабилитации (HCPA). Мы также благодарим Джека Кертиса (Бостон, США) за помощь в редактировании рукописи.

Вклад авторов

Разработал концепцию и дизайн экспериментов: FCG PDP ACS. Проведены эксперименты: FCG NRG BPMC CRB LCCF. Проанализированы данные: FCG PDP NRG PS. Предоставленные реактивы/материалы/инструменты для анализа: FCG NRG BPMC CRB LCCF. Статья была написана: FCG PDP NRG ACS PS.

Ссылки

1. Пандьян АД, Джонсон ГР, Прайс СИ, Керлесс РХ, Барнс МП и др. (1999) Обзор свойств и ограничений шкал Эшворта и модифицированной шкалы Эшворта как показателей спастичности. Clin Rehabil 13: 373–383.
2. Кардосо Э., Родригес Б., Лусена Р., Оливейра И.Р., Педрейра Г. и др. (2005) Ботулотоксин типа А для лечения спастичности верхних конечностей после инсульта: метаанализ. Arq Neuropsiquiatr 63: 30–33.
3. Симпсон Д.М., Грейси Дж.М., Грэм Х.К., Миясаки Дж.М., Науманн М. и др. (2008) Оценка: Применение ботулинического нейротоксина для лечения спастичности (обзор, основанный на доказательствах): отчет Подкомитета по оценке терапевтических средств и технологий Американской академии неврологии. Neurology 70: 1691– 1698.
4. Чайлдерс М.К., Брашир А., Йозефчик П., Рединг М., Александр Д. и др. (2004) Дозозависимый ответ на внутримышечное введение ботулинического токсина типа А при спастичности верхних конечностей у пациентов после инсульта. Arch Phys Med Rehabil 85: 1063–1069.
5. Майер Н.Х., Эскенази А., Чайлдерс М.К. (1997) Общие модели клинической двигательной дисфункции. Muscle Nerve Suppl 6: S21–35.
6. Брашир А. (2008) Клиническое сравнение препаратов ботулинического нейротоксина. Neurologist 14: 289–298.
7. Квальято Э.М., Карелли Э.Ф., Виана М.А. (2010) Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность ботулинических токсинов типа А (Botox) и Prosigne при лечении цервикальной дистонии. Clin Neuropharmacol 33: 22–26.
8. Ридер Ч.Р., Щестацкий П., Сокал М.П., Монте Т.Л., Фрике Д. и др. (2007) Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование препарата Prosigne против Botox у пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом. Clin Neuropharmacol 30: 39–42.
9. Руссман Б.С., Тилтон А., Гормли М.Е., мл. (1997) Детский церебральный паралич: Рациональный подход к протоколу лечения и роль ботулинического токсина в лечении. Muscle Nerve Suppl 6: S181–193.
10. Ричардсон Д., Шиэн Г., Верринг Д., Десаи М., Эдвардс С. и др. (2000) Оценка роли ботулинического токсина в лечении очаговой гипертонии у взрослых. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69: 499–506.
11. Пьяджио Дж., Элбурн Д-р, Альтман Д.Г., Покок С.Дж., Эванс С.Дж. (2006) Отчет о рандомизированных исследованиях не меньшей эффективности и эквивалентности: расширение заявления CONSORT. JAMA 295: 1152–1160.
12. Бахейт А.М., Федорова Н.В., Скоромец А.А., Тимербаева С.Л., Бхакта Б.Б. и др. (2004) Благоприятный противоспастический эффект ботулинического токсина типа А сохраняется после повторных циклов лечения. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1558–1561.
13. Гуарани ФК, Сантос АС, Круг БК, Амарал КМ (2010) Спастичность. В: Пикон П., Гаделья МИП, Белтрам А., редакторы. Протоколы клинических и целевых терапевтических мероприятий, Том 1. Бразилиа: Министерство здравоохранения. 291–306.
14. Пикон П.Д., Гуарани Ф.К., Сокал М.П., Леал М.П., Лапорт Е.А. и др. (2007) Внедрение бразильских рекомендаций по применению ботулинического токсина: трехлетнее наблюдение за реализацией стратегии снижения затрат в системе здравоохранения штата Рио-Гранде-ду-Сул, Бразилия. Устный доклад на 4-й ежегодной международной конференции по оценке медицинских технологий. Барселона, Испания.