

Leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu — rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów

**Jarosław Sławek¹, Andrzej Bogucki², Sławomir Budrewicz³, Artur Drużdż⁴,
Dariusz Koziorowski⁵, Maciej Krawczyk^{6, 7}, Stanisław Ochudło⁸,
Monika Rudzińska-Bar⁹, Iwona Sarzyńska-Długosz¹⁰**

¹Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku

²Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁴Oddział Neurologii Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu

⁵Klinika Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁷Wydział Rehabilitacji Akademii Wychowania Fizycznego im. J. Piłsudskiego w Warszawie

⁸Klinika Neurologii Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁹Katedra i Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

¹⁰II Klinika Neurologii Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny górnej jest powszechnie akceptowanym i rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym. Nieco mniej dowodów pochodzących z badań klinicznych dotyczy skuteczności tego

leku w spastyczności kończyny dolnej, jednak w ostatnich latach przeprowadzono kilka (niektóre nadal trwają) badań klinicznych w tym wskazaniu. Mimo to zarówno w badaniach kontrolowanych, jak i otwartych wskazano na skuteczność tej terapii, a w ostatnio opublikowanych (2016) rekomendacjach Amerykańskiej Akademii Neurologii uznano skuteczność metody na poziomie A według zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Polska grupa autorów dokonała przeglądu piśmiennictwa zarówno w aspekcie skuteczności leczenia samą toksyną botulinową, jak i terapii złożonych, łączyjących iniekcje toksyny i różne strategie postępowania rehabilitacyjnego. Grupa ekspertów reprezentująca różne specjalności, tj. neurologię, rehabilitację i fizjoterapię, zaleca podawanie toksyny botulinowej

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Oddział Neurologii

Szpital św. Wojciecha

Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.

Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk

e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 65-79

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica

w spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu jako najskuteczniejszą, jak dotąd, a także bezpieczną metodę postępowania w przywracaniu chorym sprawności. Mimo braku dowodów na skuteczność postępowania złożonego, co wynika z braku metodologicznie poprawnych publikacji, autorzy zalecają także łączenie iniekcji z różnymi formami rehabilitacji chorych, co jest poparte wynikami badań otwartych oraz ich własnym doświadczeniem. Wprawdzie większość publikowanych prac dotyczy spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu, ale wydaje się, że skuteczność tej formy leczenia objawowego nie zależy od etiologii i leczenie chorych po urazach mózgu, rdzenia czy w przebiegu stwardnienia rozlanego może się odbywać według tych samych zasad.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 65–79

Słowa kluczowe: udar mózgu, spastyczność, kończyna dolna, toksyna botulinowa

Wprowadzenie

Spastyczność jest stanem wzmożonego napięcia mięśniowego towarzyszącym zespołowi uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Na zespół ten składają się: niedowład kończyn, wygórowanie odruchów ścięgnistych, klonusy, reakcje stowarzyszone, współskurcze (tzw. kokontrakcja), patologiczne objawy, takie jak odruch Babińskiego, oraz towarzyszące im zmiany reologiczne polegające na skróceniu sarkomerów, zwłóknieniu, a niekiedy zwapnieniu w obrębie objętych spastycznością mięśni. Spastyczność jest zjawiskiem polietiologicznym, a udar mózgu to jej najczęstsza przyczyna [1]. Leczenie usprawniające chorych po przebytych udarze mózgu polega obecnie w największym stopniu na fizjoterapii. Farmakoterapia poprawiająca stan chorych i przyspieszająca powrót utraconych funkcji (np. poprzez wpływ na procesy tzw. plastyczności mózgu), choć obiecująca, to dziś ma charakter ograniczony tylko do badań eksperymentalnych i nie jest ujęta w żadnych zaleceniach terapeutycznych jako postępowanie standardowe. Leczenie spastyczności poudarowej w stopniu umiarkowanym i znacznym jest trudne, a stosowane od wielu lat leki doustne (baklofen, tolperyzon, tizanidyna, diazepam) powodują niewielką poprawę, ich stosowanie natomiast jest także ograniczone działaniami niepożądanymi, szczególnie w populacji starszych chorych. Wyjątkiem jest toksyna botulinowa typu A (BoNT-A, *botulinum neurotoxin type A*), która w zakresie spastyczności kończyny górnej jest dziś standardem postępowania, z dobrze udokumentowaną w badaniach klinicznych skutecznością i zalecaną przez wiele grup ekspertów w publikowanych re-

komendacjach. W większości krajów rozwiniętych ekonomicznie jest to również leczenie refundowane; w Polsce terapia ta jest objęta procedurą programu lekowego od 2014 roku [2]. W zakresie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu pojawiły się również w ostatnim czasie badania wskazujące na skuteczność tej metody leczenia. W wielu krajach, mimo nieco mniejszej liczby badań klinicznych, również jest to leczenie refundowane.

Epidemiologia

Częstość występowania spastyczności poudarowej jest pochodną częstości samego udaru mózgu. W Polsce opublikowano tylko nieliczne prace na temat epidemiologii udaru, oceniając, że występuje około 60 000 nowych przypadków w każdym roku. Dane te pochodzą jednak z roku 1999 [3]. W danych z raportów do Narodowego Funduszu Zdrowia w 2007 roku szacuje się tę liczbę na blisko 90 000 na rok. Nie u wszystkich chorych z udarem mózgu rozwija się jednak spastyczność — część z nich umiera w okresie wczesnym, część w kolejnym roku, a u części dochodzi do kolejnych udarów, których następstwem są inne objawy niż niedowład kończyn, na przykład zaburzenia widzenia, mowy, czuciowe i mózdkowe. Mimo obszernej literatury na temat samego udaru mózgu zaskakująco mało prac dotyczy częstości występowania spastyczności kończyny dolnej jako jego następstwa. W badaniach opublikowanych do 2014 roku odsetek chorych ze spastycznością kończyny dolnej wynosił 28–37% chorych, ale dane te różnią się zależnie od czasu, jaki upłynął między wystąpieniem udaru a oceną [4]. W badaniach będących przedmiotem tej analizy posługiwano się odmiennym instrumentarium do oceny spastyczności, a w wielu przypadkach zawężono analizę do wybranej grupy mięśni. Niezależnie jednak od różnorodności badań średnio u około 30% chorych po udarze mózgu rozwija się spastyczność kończyny dolnej w zakresie stawów biodrowego, kolanowego oraz skokowego. Spastyczność w stopniu znacznym (ciężkim, ≥ 3 pkt. w zmodyfikowanej skali Ashwortha [MAS, *Modified Ashworth Scale*]) w tej grupie dotyczy około 6% chorych, ale — jak podkreślają autorzy tego przeglądu — może to być wartość niedoszacowana ze względu na włączanie do analizy chorych jedynie w pierwszych miesiącach po udarze, bez uwzględnienia dłuższej obserwacji. Nie jest również jasne, jakie grupy mięśniowe są częściej objęte spastycznością ani jak to wpływa na jakość

Tabela 1. Częstość występowania spastyczności poudarowej w kończynach górnej i dolnej w różnych badaniach (opracowano na podstawie [5–10])

Badanie	Czas obserwacji	Częstość
Watkins i wsp. [5]	12 miesięcy	Kończyna górna: 29/106 (27,3%)
		Kończyna dolna: 31/99 (31,3%)
Leathley i wsp. [6]	12 miesięcy	Kończyna górna: 28/106 (26,4%)
		Kończyna dolna: 37/106 (34,9%)
Sommerfeld i wsp. [7]	3 miesiące	Kończyna górna: 19/95 (20%), 19/64 (29,6%) wśród pacjentów z niedowładem
		Kończyna dolna: 7/95 (7,4%), 7/64 (11%) wśród pacjentów z niedowładem
Lundström i wsp. [8]	12 miesięcy	Kończyna górna: 24/140 (17%)
		Kończyna dolna: 15/140 (10,7%)
Welmer i wsp. [9]	18 miesięcy	Kończyna górna: 1–2 tyg. 20/109 (18,3%); 3 mies. 17/95 (17,9%); 18 mies. 13/66 (19,7%)
		Kończyna dolna: 1–2 tyg. 8/109 (7,3%); 3 mies. 10/95 (10,5%); 18 mies. 10/66 (15,1%)
Urban i wsp. [10]	6 miesięcy	Kończyna górna: 75/211 (35,5%)
		kończyna dolna: 72/211 (34,1%)

życia chorych mierzona metodami instrumentalnymi. W zakresie spastyczności kończyny górnej czynnikami ryzyka jej rozwoju są znaczny stopień niedowład, młodszy wiek chorych oraz udar krwotoczny. W odniesieniu do kończyny dolnej tylko w jednym badaniu brytyjskim wymieniono znaczny niedowład oraz palenie tytoniu jako czynniki ryzyka rozwoju spastyczności [4]. Częstość spastyczności kończyny dolnej w różnych badaniach (w porównaniu z kończyną górną) przedstawiono w tabeli 1 [5–10].

W niepublikowanym dotąd badaniu polskim, przedstawianym na VI Zjeździe Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i II Zjeździe Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, spastyczność kończyny dolnej oceniona w skali MAS na 2 lub więcej punktów wystąpiła po 12 miesiącach od udaru u 8,5% chorych [11].

Spastyczność kończyny dolnej: etiologia, wzorce ruchowe, wpływ na aktywność życia codziennego oraz cele terapii

Spastyczność kończyny dolnej występuje (podobnie jak kończyny górnej) w wielu schorzeniach, w których dochodzi do uszkodzenia górnego neuronu ruchowego wraz z drogami regulującymi napięcie mięśniowe (droga przedsionkowo-rdzeniowa, droga siatkowato-rdzeniowa, droga czerwienno-rdzeniowa oraz drogi własne rdzenia) na poziomie mózgu lub rdzenia kręgowego. Spastyczność kończyny dolnej może zatem towarzyszyć udarowi mózgu,

urazom czaszkowo-mózgowym i kręgosłupoworzeniowym, stwardnieniu rozsianemu (SM, *sclerosis multiplex*), mózgowemu porażeniu dziecięcemu (MPD) oraz innym rzadszym schorzeniom, takim jak na przykład dziedziczne paraplegie spastyczne. Z powodu częstości występowania udaru spastyczność poudarowa także występuje najczęściej i stanowi istotny problem w usprawnianiu chorych. Spastyczność w kończynie dolnej po udarze mózgu przybiera zazwyczaj postać spastyczności mięśni antygrawitacyjnych, dotyczy zatem prostowników. Jej charakterystyczny wzorec to wyprost w stawie kolanowym, zgięcie podszwowe oraz inwersja stopy. W sytuacjach szczególnych może dochodzić do powstawania ogniskowych wzorców zgięcia podszwowego palucha i palców stopy, a niekiedy do wyprostnego ustawienia palucha, podobnie jak przy odruchu Babińskiego (tzw. paluch striatalny). Spastyczność mięśni prostowników stawu kolanowego (mięsień czworogłowy uda) jest dla chorego korzystna i nie należy jej automatycznie leczyć (umożliwia przyjęcie pozycji stojącej oraz chód). Natomiast podszwowe zgięcie stopy oraz jej inwersja (obraz stopy końsko-szpotawej) działają niekorzystnie, prowadząc do zaczepiania stopą o podłoże i zmniejszenia powierzchni podparcia, co razem może skutkować upadkami. Nadmierne zgięcie palucha i palców lub wyprost palucha utrudniają noszenie obuwia oraz istotnie zaburzają fazę podparcia w czasie chodu. Obecność klonusów stopy również może się przyczyniać do niestabilności i upadków

Tabela. 2 Cele leczenia spastyczności kończyny dolnej

Poprawa funkcji stania oraz chodu, chodzenia po schodach (zwiększenie powierzchni podparcia, zmniejszenie zaczepiania stopą o podłoże, poprawa ergonomii chodu)
Ułatwienie rehabilitacji
Obniżenie ryzyka rozwoju przykurczów i trwałych deformacji stawowych
Ułatwienie noszenia obuwia i pielęgnacji
Ograniczenie bólu
Zmniejszenie klonusów stopy
Obniżenie ryzyka otarć, odleżyn, niegojących się ran
Obniżenie ryzyka zakrzepicy żył głębokich podudzia

Tabela 3. Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*) (źródło [13])

Stopień spastyczności	Opis
0	Napięcie mięśniowe prawidłowe lub obniżone
1	Nieznaczny wzrost napięcia mięśniowego objawiający się oporem i jego uwolnieniem lub minimalnym zwiększeniem napięcia w końcowej fazie zakresu ruchu zginania lub prostowania
1+	Nieznaczny wzrost napięcia mięśniowego przejawiający się oporem i uwolnieniem, występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie
2	Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśniowego obecny przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale możliwe poruszanie dotkniętą częścią kończyny
3	Wyraźny wzrost napięcia mięśni, ruch bierny podczas badania trudny do wykonania
4	Dotknięta część (części) kończyny usztywniona (usztywnione) w zgięciu lub wyproście

[12]. Cele terapii spastyczności kończyny dolnej przedstawiono w tabeli 2.

Wszystkie grupy mięśniowe odpowiedzialne za wzorec spastyczności kończyny dolnej (ogniskowej lub wieloogniskowej) mogą być celami anatomicznymi dla iniekcji BoNT. Celem wszystkich działań (rehabilitacja w połączeniu z innymi metodami, m.in. podawaniem BoNT) jest doprowadzenie do zwiększenia ruchomości biernej i czynnej w stawach, zmniejszenia bólu i poprawy mobilności i samodzielności chorego w życiu codziennym.

Skale oceny spastyczności

Z powodu braku powszechnie dostępnych elektrofizjologicznych metod instrumentalnych służących do oceny napięcia mięśniowego w codziennej klinicznej ocenie spastyczności wykorzystuje się skale oparte na badaniu przedmiotowym. Skalą najczęściej wykorzystywaną podczas kwalifikacji chorych ze spastycznością poudarową do podawania BoNT-A, a także do oceny wyników jej stosowania, jest MAS (tab. 3) [13]. Jej zaletą jest prostota zastosowania, a także jej powszechna znajomość zarówno wśród lekarzy neurologów, jak i fizjoterapeutów. Oceny spastyczności kończyny dolnej w skali MAS przeprowadza się w pozycji

leżącej, w ciepłym pomieszczeniu, przed ćwiczeniami rehabilitacyjnymi lub w dniu, gdy chory ich nie wykonuje. Badanie polega na szybkim, biernym ruchu w stawie, możliwie w pełnym zakresie. Wskazaniem do podania BoNT-A jest zwykle wynik w skali MAS wynoszący 2 lub więcej punktów.

W klinicznym badaniu spastyczności stosuje się także skalę Tardieu. Ocenia się w niej ograniczenie zakresu ruchu podczas ruchu biernego prowadzonego wolno i szybko (podczas różnych prędkości rozciągania mięśnia). Ze względu na jej złożoność jest rzadziej stosowana do badania napięcia mięśniowego. Inne skale stosowane w ocenie skuteczności terapii u chorych po udarze to między innymi skala oceny stopnia niedowładności (MRC, *Medical Research Council Scale*), a do oceny napięcia w specyficznych grupach mięśni i skurczów mięśniowych — skala napięcia mięśni przywodzicieli (*Adductor Tone Rating Scale*) oraz skala występowania skurczów mięśniowych według Penna (*Penn Spasm Frequency Scale Score*).

W przypadku ustawienia stopy w zgięciu podeszwowym, by stwierdzić, czy jest ono spowodowane skurczem mięśnia brzuchatego łydki (*m. gastrocnemius*), czy mięśnia płaszczkowatego (*m. soleus*), przeprowadza się test Silverskiolda.

U chorego w pozycji leżącej na plecach, początkowo przy zgięciu kończyny dolnej pod kątem 90 stopni w stawach kolanowym i biodrowym, ocenia się zakres biernego zgięcia grzbietowego w stawie skokowym (rozciąganie mięśnia płaszczkowatego), następnie — przy ustawieniu kończyny w wyproście w stawach kolanowym i biodrowym — ponownie ocenia się zakres ruchu podczas biernego zgięcia grzbietowego w stawie skokowym (rozciąganie mięśnia brzuchatego łydki). Duża różnica w zakresie ruchu zgięcia w obu próbach świadczy o spasty czności mięśnia brzuchatego łydki, natomiast mała różnica lub jej brak przemawia za spasty cznością mięśnia płaszczkowatego.

Do oceny spasty czności w stawie biodrowym stosuje się także test Thomasa i test Duncan-Ely. Umożliwiają one różnicowanie spasty czności spowodowanej skurczem mięśnia biodrowo-łędźwiowego (*m. iliopsoas*) i prostego uda (*m. rectus femoris*). W teście Thomasa u chorego leżącego z wyprostowanymi kończynami dolnymi przy zgięciu kończyny zdrowej w stawach kolanowym i biodrowym w przypadku spasty czności mięśnia biodrowo-łędźwiowego dochodzi do zgięcia kończyny spasty cznej w stawie biodrowym. W teście Duncan-Ely u chorego leżącego na brzuchu z wyprostowanymi kończynami dolnymi biernie zgięcie kończyny w stawie kolanowym nie powinno powodować zgięcia w stawie biodrowym. W przypadku spasty czności mięśnia prostego uda przy zgięciu w stawie kolanowym dochodzi do uniesienia miednicy [14].

Strategie postępowania rehabilitacyjnego w spasty czności kończyny dolnej

Postępowanie rehabilitacyjne stanowi integralną część procesu leczenia chorego ze spasty cznością kończyny dolnej po uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego. Jest to skoordynowany program terapeutyczny prowadzony przez różnych specjalistów (fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych, techników zaopatrzenia ortopedycznego, pielęgniarki), w połączeniu z opieką lekarską (lekarza neurologa lub specjalisty rehabilitacji medycznej), służący osiągnięciu u każdego pacjenta indywidualnie ustalonych celów mających poprawiać jego aktywność i uczestnictwo w życiu codziennym [15].

Cele rehabilitacji w spasty czności kończyny dolnej są uszeregowane zgodnie z koncepcją Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF, *Internatio-*

nal Classification of Functioning, Disability and Health) [15] i odnoszą się do:

- uszkodzeń struktur ciała (reedukacja napięcia mięśniowego, przywrócenie elastyczności mięśnia oraz prawidłowego zakresu ruchu biernego w stawach, likwidacja bólu);
- zaburzeń funkcji ciała (przywrócenie dowolnej siły skurczu mięśnia w fizjologicznym zakresie ruchu w stawie, przywrócenie prawidłowej szybkości i płynności ruchu w stawach kończyny dolnej i koordynacji tego ruchu z innymi zespołami mięśniowymi);
- ograniczenia aktywności i uczestnictwa (umiejętność wykorzystania ruchu w praktyce — zmiana pozycji, przesiadanie się, stanie, chód i samodzielne wykorzystywanie zdobytych umiejętności w życiu codziennym).

Istotnym problemem w rehabilitacji chorych z niedowładem spasty cznym kończyny dolnej, poza osłabieniem siły mięśniowej, jest ograniczenie zakresu ruchu biernego w stawach, które może wynikać ze zwiększonego napięcia mięśniowego, zmian reologicznych w mięśniach (zmniejszanie się elastycznych właściwości mięśni, skrócenie włókien mięśniowych — zmniejszanie liczby sarkomerów, zmiany włókniste w obrębie mięśni, zanik mięśni), ale także ze zmian w zakresie niekurczliwych elementów łączących, tj. w więzadłach, torebkach stawowych, powięziach i błonach międzykostnych [16]. Postępowanie fizjoterapeutyczne w spasty czności kończyny dolnej obejmuje techniki zwiększania zakresu ruchu biernego oraz poprawienia siły mięśni antagonistycznych do napiętych spasty cznie [17]. Niezależnie powinny być prowadzone działania służące poprawie kontroli dowolnej siły skurczu spasty cznie napiętych mięśni. Zwiększanie zakresu ruchu biernego w stawach spasty cznej kończyny dolnej stwarza warunki dla zmniejszenia deficytu neurologicznego i umożliwienia choremu wykonywania codziennych czynności z wykorzystaniem kończyny dolnej. Techniki zwiększania zakresu ruchu biernego obejmują: rozciąganie, pozycjonowanie, mobilizacje, ćwiczenia indywidualne, stosowanie ortez, seryjne gipsowanie [17–23]. Najczęstszym celem jest zwiększenie zakresu wyprostu i pronacji w stawach skokowych, górnym i dolnym, w celu prawidłowego obciążenia stopy i jej przeniesienia w różnych fazach cyklu chodu. Biernie rozciąganie (ang. *stretching*) spasty cznych mięśni oraz właściwe pozycjonowanie powinny stanowić istotną część samodzielnego postępowania terapeutycznego w warunkach

domowych, choć wciąż nie ma jednoznacznych wyników dotyczących ich skuteczności [17–19]. Mobilizacje stawów i tkanek miękkich (mięśni, powięzi) spastycznej kończyny dolnej to bierne, wielokrotnie powtarzane trakcje i inne techniki wykonywane przez terapeutę z niewielką prędkością i ze wzrastającą amplitudą w celu zwiększenia zakresu ruchu. Powinny być przeprowadzane w pozycjach, które wymuszają wzrost napięcia posturalnego — najlepsza wydaje się pozycja siedząca, która zwiększa napięcie posturalne, ale jednocześnie umożliwia terapeutę skuteczne oddziaływanie. Przewaga pozycji siedzącej polega też na umożliwieniu szybkiego wykorzystania nowo zdobytego zakresu ruchu w stawach kończyny dolnej w ćwiczeniach funkcji, na przykład podczas pionizacji do pozycji stojącej [23]. Celem ćwiczeń indywidualnych, podczas których terapeuta stymuluje i ułatwia choremu wykonywanie poszczególnych zadań ruchowych tak, by angażował on w korzystny sposób mięśnie spastycznej kończyny dolnej, jest utrwalanie efektów mobilizacji stawów oraz umożliwianie kolejnych etapów poprawy funkcjonalnej. Terapeuta poprzez początkowo proste zadania dąży do wywołania pożądanego i oczekiwanego napięcia, a następnie skurczów mięśniowych [23]. Zakres ruchu w stawach uzyskany w wyniku mobilizacji i ćwiczeń indywidualnych można utrzymywać dzięki zastosowaniu różnego typu ortez. Ortezy wykorzystuje się także do przedłużonego biernego rozciągania spastycznych mięśni [17, 18]. W większości przypadków zaleca się, aby ortezы były przygotowane na miarę i odpowiadały indywidualnym potrzebom chorego [23]. Ortezy na stopę i goleń (AFO, *ankle-foot-orthosis*) są zalecane także w celu korekcji odwrócenia stopy w umiarkowanie nasilonej spastyczności kończyny dolnej. Zastosowanie AFO pozwala na bardziej dynamiczny chód i poprawia równowagę, a także może wpływać na zmniejszenie spastyczności w stawie skokowym [20, 21, 24]. Seryjne gipsowanie stosuje się najczęściej w utrwalonych przykurczach w obrębie stawu kolanowego lub skokowego, wykorzystując gips szybko schnący. Po uzyskaniu maksymalnego zakresu ruchu w stawie w wyniku uprzedniej mobilizacji i ćwiczeń indywidualnych nakłada się gips, by utrwalić nowy zakres ruchu w stawie. Kończyna dolna jest utrzymywana w opatrunku gipsowym zwykle przez 5–7 dni. Po zdjęciu gipsu wykonuje się dalsze mobilizacje powiększające zakres ruchu biernego o kolejne stopnie, po czym zakłada się następny opatrunek gipsowy. Uważa się,

że 6 tygodni wystarcza do uzyskania właściwego zakresu ruchu [21, 23]. Wśród metod zalecanych w fizjoterapii spastycznej kończyny dolnej należy wymienić stymulację elektryczną (o właściwie dobranych parametrach) mającą na celu przede wszystkim uzyskanie ruchu zgięcia grzbietowego stopy. Stosowanie stymulacji elektrycznej wpływa pozytywnie także na zmniejszenie spastyczności w zakresie zginaczy podszwowych stopy, zwiększenie siły zgięcia podszwowego i poprawę szybkości chodu [17, 18, 20, 22, 25, 26]. W ostatnich latach w rehabilitacji chorych ze spastycznością kończyny dolnej coraz częściej stosuje się także: trening na bieżni z częściowym odciążeniem masy ciała w celu poprawy symetrii, sprawności i szybkości chodu [21, 27], plastrowanie dynamiczne w celu korekcji nieprawidłowej końsko-szpotawej deformacji stóp spastycznych i zwiększenia zakresu biernego ruchu wyprostnego stopy [17, 26, 28]. Fizykoterapia miejscowa (np. termoterapia, elektroterapia, hydroterapia) jest stosowana, jednak nie powinna być samodzielną formą fizjoterapii, lecz tylko uzupełnieniem kinezyterapii.

Toksyna botulinowa w spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu — przegląd piśmiennictwa

Liczba badań klinicznych, dotyczących leczenia poudarowej spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu za pomocą iniekcji BoNT-A, stale się zwiększa. Leczenie to ma obecnie uznaną pozycję i jest szeroko stosowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej. W ostatnich kilkunastu latach przeprowadzono wiele badań dotyczących zastosowania BoNT-A w leczeniu spastyczności kończyny dolnej. Ze względów najprawdopodobniej metodologicznych nie uzyskano jednak tak jednoznacznych wyników jak w przypadku kończyny górnej. Mimo to według wielu autorów stosowanie BoNT-A jest w tym wskazaniu lepszym sposobem leczenia niż inne metody, takie jak preparaty doustne, które są mało skuteczne i obciążone ryzykiem działań niepożądanych (np. senność, splątanie), czy intratekalne podawanie baklofenu działającego na obie kończyny dolne, co może uniemożliwić choremu przyjmowanie pozycji stojącej z powodu nadmiernego obniżenia napięcia mięśniowego [8].

Wszystkie trzy preparaty BoNT-A zarejestrowane w Polsce są stosowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej. W leczeniu spastyczności kończyny dolnej rejestrację, jak dotychczas, uzyskał jedynie preparat Botox.

Tabela 4. Przegląd najważniejszych badań randomizowanych i kontrolowanych z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A u chorych ze spastycznością kończyn dolnych po udarze mózgu

Preparat	Piśmien- nictwo	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Dawki toksyny i mięśnie	Punkty końcowe i osiągnięte wyniki
Dysport	[29]	Badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby — ocena leczenia spastyczności zginaczy podszwowych stawu skokowego oraz mięśni odwracających stopę u osób po przebyłym udarze mózgu lub urazie	23	Zakres dawek 500–1000 j. Mięśnie: trójgłowy łydki, piszczelowy tylny, zginacz długi palców	Istotna poprawa w subiektywnych punktach oceny pacjentów między grupami leczoną a przyjmującą placebo
	[30]	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby — ocena wpływu leczenia na spastyczność podudawą kończyny dolnej	234	Dawki 500 j., 1000 j., lub 1500 j. Mięśnie: zginacze podszwowe stawu skokowego i odwracające stopę	Pierwotny punkt końcowy — ocena chodu (2-min. dystans, ocena częstości kroków) Wyniki nie różniły się między grupami
Botox	[31]	Badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby — ocena wpływu leczenia spastyczności kończyny górnej i dolnej, której przyczyną były różne stany chorobowe	52 (w tym 20 leczonych z powodu spastyczności kończyny dolnej)	75–500 j. do mięśni kończyny dolnej	Poprawa w zakresie napięcia, ocenianego w MAS w mięśniach kończyny górnej i dolnej
	[32]	Badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby — ocena skuteczności leczenia spastyczności mięśni stawu skokowego	120	300 j. Mięśnie: brzuchaty łydki, płaszczkowaty, piszczelowy tylny	Istotnie statystycznie zmniejszenie napięcia mięśni stawu skokowego ocenione w MAS

MAS (Modified Ashworth Scale) — zmodyfikowana skala Ashwortha

Poniżej omówiono badania dotyczące wszystkich trzech preparatów, przy czym w odniesieniu do preparatów Dysport i Xeomin toczą się jeszcze badania kliniczne, które zapewne w niedługim czasie zmienią status rejestracyjny tych leków. Wiele danych o skuteczności BoNT-A pochodzi z badań otwartych. Badania z randomizacją i kontrolą placebo dotyczące poszczególnych preparatów omówiono poniżej, a także zebrano w tabeli 4 [29–32]. Burbaud i wsp. [29] w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oceniali skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Dysport u 23 pacjentów ze spastycznością zginaczy podszwowych stawu skokowego oraz mięśni odwracających stopę po przebyłym udarze mózgu lub urazie. Pierwotnym punktem końcowym była skuteczność leczenia oceniana subiektywnie przez pacjentów (w skali 0–3). Obiektywnie oceny w skalach klinicznych MAS i Fugl-Meyera dokonano dla aktywnego zgięcia grzbietowego w pozycjach leżącej, siedzącej i stojącej oraz chodu. Pacjentom jednokrotnie podawano preparat Dysport i jednokrotnie placebo w sposób losowy, po kolei, w 0. i 90. dniu. Iniekcje wykonywano po kontrolą elektromiograficzną (EMG). Łącznie podawano 1000 j. preparatu Dysport (rozcieńczo-

nego w 5 ml soli fizjologicznej) do różnych mięśni zależnie od ich zaangażowania w spastyczność, co pozostawiano decyzji lekarza. Zakresy dawek dla poszczególnych mięśni były następujące: brzuchaty łydki — 500–1000 j., płaszczkowaty — 200–400 j., piszczelowy tylny — 200–350 j., zginacz długi palców — 150–300 j.). Tylko u 3 z 23 pacjentów nie odnotowano żadnej poprawy po wstrzyknięciu preparatu Dysport. Zanotowano natomiast wyraźną różnicę ($p = 0,0014$) w zakresie subiektywnych punktów oceny pacjentów między grupą leczoną preparatem Dysport i grupą przyjmującą placebo. Istotne zmiany odnotowano w wartościach skali MAS dla prostowników stawu skokowego ($p < 0,0001$) i mięśni odwracających stopę ($p = 0,0002$) oraz dla czynnego zgięcia grzbietowego stawu skokowego ($p = 0,0001$). Znaczącą poprawę zaobserwowano również w skali Fugl-Meyera ($p = 0,0028$). Podczas aktywnego zgięcia grzbietowego w stawie skokowym 18 z 22 pacjentów wykazało poprawę o co najmniej 1 punkt. Autorzy stwierdzili, że skuteczność leczenia preparatem Dysport sugeruje, że może być ono przydatne w usprawnianiu chodu w 1. roku po udarze [29]. Pittock i wsp. [30] oceniali wpływ iniekcji preparatu Dysport na spastyczność podudawą kończyny dolnej w prospektywnym,

wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono 234 osoby, które podzielono na 4 grupy otrzymujące 500 j., 1000 j. lub 1500 j. leku albo placebo. Miejsce iniekcji wybierano według oceny palpacyjnej, nie stosowano kontroli EMG. Pierwotnym punktem końcowym była ocena chodu (2-min. dystans oraz ocena częstości kroków). Wyniki nie różniły się między grupami. Zanotowano małą, ale istotną statystycznie poprawę w zakresie zmniejszenia napięcia mięśni, bólu kończyn oraz ograniczenia stosowania pomocy przy chodzeniu w porównaniu z placebo. Najlepszą poprawę osiągnięto z zastosowaniem dawki 1500 j. preparatu Dysport. Efekt łącznego stosowania preparatu Dysport i funkcjonalnej stymulacji elektrycznej (FES, *functional electrical stimulation*) w leczeniu spastycznej stopy w następstwie udaru mózgu oceniano w 2 badaniach [25, 30, 33]. Wyniki tych badań są niejednoznaczne i wskazują, że skojarzone leczenie może wpływać na poprawę funkcji kończyny. Obecnie jest prowadzone kolejne badanie o akronimie DALLS dotyczące leczenia spastyczności kończyny dolnej preparatem Dysport.

Pierwsze badanie z randomizacją dotyczące zastosowania preparatu Botox w leczeniu spastyczności kończyny dolnej pochodzi z 2000 roku. Zastosowano w nim BoNT-A zarówno w spastyczności kończyny górnej, jak i dolnej o różnej etiologii, w tym również w następstwie udaru [31]. Podane zbiorczo wyniki wykazały obniżone napięcie mięśniowe w skali MAS u wszystkich leczonych chorych (bez podziału na kończyny górną i dolną). Obecnie Botox jest jedynym preparatem zarejestrowanym w Europie do leczenia spastyczności poudarowej kończyny dolnej. Podstawą rejestracji było randomizowane badanie Kaji i wsp. [32] przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Objęło ono 120 chorych. Jako pierwotny punkt końcowy oceniano zmniejszenie napięcia mięśni stawu skokowego mierzone za pomocą skali MAS. Zastosowano Botox w dawce 300 j. podzielonej równo na różne mięśnie, tj. po 75 j. do każdego mięśnia (obie głowy mięśnia brzuchatego łydki, mięsień płaszczkowaty i mięsień piszczelowy tylny). W badaniu osiągnięto pierwotny punkt końcowy i wykazano skuteczność dawki preparatu Botox wynoszącej 300 j. w porównaniu z placebo w redukcji napięcia mięśniowego po 4, 6 i 8 tygodniach ($p = 0,006$), a także zanotowano znaczącą poprawę w zastosowanej przez badacza ocenie według skali *Clinical Global Impression* (CGI)

u chorych leczonych względem stosujących placebo, w tygodniach 4., 6. i 8. ($p = 0,016$). Działania niepożądane występowały u 12% chorych, były łagodne i podobne do stwierdzonych w grupie przyjmującej placebo; dominowały przemijające dolegliwości bólowe.

Obecnie jest prowadzone duże badanie o akronimie REFLEX służące ocenie zastosowania preparatu Botox w leczeniu spastyczności kończyny dolnej. Częściowe wyniki tej pracy były publikowane w formie doniesienia zjazdowego. W badaniu tym pacjentów poddano randomizacji do leczenia preparatem Botox w dawce 300–400 j. lub przyjmowania placebo. Schemat podawania był taki sam, jak w badaniu Kaji i wsp. [32]. Pozostałe 100 j. podawano opcjonalnie do innych mięśni kończyny dolnej. Pierwotnym punktem końcowym była ocena w skali MAS określona dla zgięcia podszwawego stawu skokowego w 4. i 6. tygodniu. Dodatkowo wyniki oceniano w skali CGI oraz zastosowano skalę osiągnięcia celów (GAS, *Goal Attainment Scale*) w odniesieniu do celów pasywnych i aktywnych, które oceniali lekarz i pacjent w 8. i 12. tygodniu. Już w 2. tygodniu pojedyncza iniekcja preparatu Botox (300–400 j.) powodowała znaczącą poprawę, która utrzymywała się także w 4. i 6. tygodniu. Redukcja napięcia mięśni po zastosowaniu preparatu Botox była klinicznie znacząca i potwierdzono ją w ocenach w skalach CGI i GAS. Leczenie preparatem Botox było dobrze tolerowane [34].

W innym prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, z zastosowaniem preparatu Botox w leczeniu spastyczności zginaczy podszwawych stawu skokowego oraz mięśni odwracających stopę po udarze, nie wykazano przewagi większej dawki toksyny (300 j.) nad mniejszą (200 j.). Ważną informacją płynącą z badania jest fakt, że kolejna iniekcja powoduje lepszy efekt [35]. Skuteczność zastosowania preparatu Botox w leczeniu spastyczności w krótkim czasie po udarze mózgu (< 50 dni) oceniali Tao i wsp. [36] w prospektywnym badaniu z randomizacją i kontrolą placebo. W grupie leczonej zastosowano 200 j. preparatu Botox do mięśnia trójgłowego łydki i piszczelowego tylnego. W grupie leczonej BoNT-A, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, uzyskano istotną poprawę ocenianą w skali Fugl-Meyera i zmodyfikowanej skali Barthel ($p < 0,05$).

W odniesieniu do preparatu Xeomin — leku, który pojawił się na rynku jako ostatni — nie ma jeszcze obecnie wyników badań kontrolowanych (są w przygotowaniu). Są jednak dostępne dane

Tabela 5. Dawki preparatu Botox w badaniu rejestracyjnym (Charakterystyka Produktu Leczniczego) w leczeniu spasty czności mięśni w zakresie stawu skokowego (wg [32])

Mięśnie	Dawka, liczba wstrzyknięć
Brzuchaty łydki, głowa przysrodkowa (<i>m. gastrocnemius</i>)	75 j., 3 miejsca
Brzuchaty łydki, głowa boczna (<i>m. gastrocnemius</i>)	75 j., 3 miejsca
Płaszczkowaty (<i>m. soleus</i>)	75 j., 3 miejsca
Piszczelowy tylny (<i>m. tibialis posterior</i>)	75 j., 3 miejsca

literaturowe dotyczące zastosowania preparatu Xeomin w leczeniu poudarowej spasty czności kończyn dolnych pochodzące z badań otwartych. W prospektywnej pracy Santamato i wsp. [37] opisano 71 pacjentów wcześniej nieleczonych BoNT-A ze spasty cznością poudarową mięśni zginaczy podeszwowych stawu skokowego. Zastosowany zakres dawek, 25–100 j., do mięśni brzuchatych łydki (obie głowy) oraz płaszczkowatego (maksymalna dawka całkowita 180 j.) powodował istotną poprawę w zakresie napięcia, ocenianego w MAS po 30 i 90 dniach leczenia ($p = 0,0000$ dla obu punktów czasowych). Ponadto stwierdzono znaczne zmniejszenie częstości skurczów w ciągu 30 i 90 dni po zabiegu. Zarówno pacjenci, jak i badacze uważali leczenie preparatem Xeomin za skuteczne. Działania niepożądane zgłaszało 8 chorych (11%) 2 tygodnie po zabiegu i były to ból w miejscu wstrzyknięcia oraz osłabienie mięśni. Miały one jednak niewielkie nasilenie i ustępowały krótko po leczeniu [38]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w Europie zaleca maksymalną dawkę preparatu Xeomin wynoszącą 400 j. (zalecenie to dotyczy leczenia poudarowej spasty czności kończyn górnych). Większe dawki preparatu Xeomin oceniono w prospektywnym badaniu otwartym, u 25 pacjentów ze spasty cznością poudarową kończyny górnej i dolnej, którzy otrzymywali lek w całkowitej dawce do 840 j. Trzydzieści dni po zabiegu napięcie mięśniowe (mierzone w skali Ashwortha), ból (mierzony w VAS) i niepełnosprawność (pomiar w *Disability Assessment Scale* [DAS]) były istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu ze stanem wyjściowym. Efekty leczenia preparatem Xeomin pozostawały istotne po 90 dniach. Działania niepożądane monitorowane 2 tygodnie po zabiegu, stwierdzone u 4 (16%) chorych (ból w miejscu wstrzyknięcia u 1 i osłabienie mięśni u 4 pacjentów), były łagodne i ustępowały kilka dni po iniekcji [38]. Trwają badania III fazy nad leczeniem poudarowej spasty czności kończyny dolnej (badania o akronimach PLUS i TOWER).

Rejestracja preparatu Botox oraz innych preparatów BoNT-A pozostających jeszcze w trakcie badań daje nadzieję na poprawę skuteczności i rozpowszechnienia leczenia spasty czności kończyny dolnej. Konieczne są dalsze badania potwierdzające skuteczność leczenia BoNT-A poudarowej spasty czności kończyn dolnych oraz badania służące porównaniu poszczególnych preparatów. W tabeli 5 przedstawiono dawki preparatu Botox pochodzące z ChPL w tym wskazaniu.

Toksyna botulinowa w spasty czności kończyny dolnej — szczególne wzorce ruchowe

Kolejnym problemem klinicznym związanym ze spasty cznością poudarową kończyny dolnej jest nieprawidłowe ustawienie palucha. Może być ono przyczyną dyskomfortu w spoczynku, powodować ból i zaburzać chód, a także uniemożliwić korzystanie z obuwia. Paluch może być ustawiony w przeprosie (paluch bagnetowaty, paluch striatalny [ang. *up-going toe*, *hitchhiker's toe*]) lub zgięciu (paluch młotkowaty [ang. *clawing toe*]), w tym drugim przypadku w zgięciu mogą być ustawione również pozostałe palce stopy. Obie te formy ustawienia palucha występują prawie wyłącznie w połączeniu z końsko-szpotałym ustawieniem stopy [39]. Dane dotyczące skuteczności leczenia tych stanów za pomocą BoNT pochodzą z badań otwartych. Analizowany materiał był niekiedy niehomogeny i obejmował pacjentów ze spasty cznością i dystonią. W przypadkach bagnetowatego ustawienia palucha iniekcje są wykonywane do mięśnia prostownika długiego palucha. W badaniu obejmującym 29 pacjentów z paluchem bagnetowatym (w tym 18 chorych ze spasty cznością poudarową) podstawowy cel leczenia, jakim była redukcja bólu lub poprawa chodu, osiągnięto u 83% leczonych BoNT-A (Dysport w średniej dawce 170 j. lub Botox w średniej dawce 65 j.). Przypadki niepowodzenia dotyczyły przede wszystkim osób leczonych mniejszymi (≤ 50 j.) dawkami Botoxu [40]. Pozostaje to w zgodzie z wynikami innego badania, w którym

u 3 chorych po udarze 60–100-procentową poprawę osiągnięto, podając 75–100 j. preparatu Botox [41]. Młotkowate ustawienie palucha/palców polega na przeprosie w stawie śródstopno-paliczkowym i jednoczesnym zgięciu w bliższym i dalszym stawie międzypaliczkowym. Botox podawany, zależnie od nasilenia spastyczności, w dawce 25–95 j. wyłącznie do mięśnia zginacza długiego palucha zmniejszał nasilenie spastyczności i bólu oraz poprawiał wyniki w skalach czynnościowych, a efekt terapeutyczny u większości leczonych utrzymywał się nawet przez 5–6 miesięcy. Jednak u niektórych pacjentów nadal utrzymywało się ustawienie młotkowate [42]. W innym otwartym badaniu prospektywnym (7 pacjentów, lek podawany do mięśni zginacza długiego i krótkiego palucha oraz zginacza długiego i krótkiego palców; 15–30 j. preparatu Botox/mięsień) u wszystkich badanych uzyskano zmniejszenie nasilenia spastyczności i poprawę ustawienia palców. Redukcję bólu uzyskano u 6 chorych. Nie obserwowano działań niepożądanych, a efekt kliniczny utrzymywał się co najmniej przez 3 miesiące. Pacjenci deklarowali poprawę funkcjonalną, ale nie znalazło to odzwierciedlenia w szybkości chodu [43]. Podsumowując, nieprawidłowe ustawienie palców stopy spowodowane spastycznością ich zginaczy lub prostowników można skutecznie korygować iniekcjami BoNT-A, uzyskując między innymi efekt przeciwbólowy.

Leczenie spastyczności kończyny dolnej — prace poglądowe, zalecenia grup ekspertów

W 2008 eksperci *American Academy of Neurology* (AAN) opublikowali rekomendacje oparte na analizie 14 badań klasy I według zasad EBM, w których stwierdzili, że podawanie BoNT jest skuteczną metodą leczenia w celu zmniejszenia napięcia mięśni i poprawy zakresu ruchów biernych u dorosłych ze spastycznością kończyny górnej (poziom rekomendacji A) oraz poprawy w zakresie ruchów czynnych (poziom rekomendacji B) [44]. W powyższym dokumencie rekomendowano także podawanie BoNT do mięśni podudzia w celu leczenia spastycznej stopy końsko-szpotawej u dzieci z MPD (poziom rekomendacji A) [45]. W 2009 roku w wytycznych europejskiego gremium ekspertów potwierdzono powyższe zalecenia, analizując wyniki badań dotyczących leczenia za pomocą BoNT-A spastyczności kończyny górnej (12 badań) i dolnej (7 badań) oraz obu kończyn (2 badania) i jednej metaanalizy [45]. Do ostatnio opublikowanej

w 2013 roku przez Esquenazi i wsp. [46] analizy badań według zasad EBM, dotyczących leczenia za pomocą BoNT spastyczności kończyny dolnej, zakwalifikowano jedynie 6 badań z randomizacją i kontrolą placebo. Wnioskiem z powyższej analizy była rekomendacja na poziomie A leczenia BoNT spastyczności kończyny dolnej. Ze względu na odmienną liczbę badań 4 preparaty BoNT otrzymały różne rekomendacje: na poziomie A — preparat Botox (3 pozytywne badania klasy A), na poziomie C — preparat Dysport (1 negatywne badanie klasy I i 1 potwierdzające skuteczność klasy II) oraz z powodu niewystarczającej liczby badań na poziomie U dotyczących preparatów Xeomin i BoNT-B. W 2016 roku w czasopiśmie „*Neurology*” ukazała się aktualizacja zaleceń AAN dotycząca zastosowania BoNT w praktyce neurologicznej. W dokumencie tym zarówno preparat Botox, jak Dysport zyskały rekomendację na poziomie A, a preparaty Xeomin i Neurobloc (toksyna typu B) — na poziomie U. Rekomendacje te wydano na podstawie analizy 3 prac klasy I, w których wykazano statystycznie znamienne zmniejszenie napięcia mięśniowego po zastosowaniu preparatów Botox i Dysport. Niestety, żadna z dotąd publikowanych prac nie przyniosła przekonujących dowodów poprawy funkcjonalnej [47]. Przegląd literatury dokonany przez Ghasemi i wsp. [48] w 2013 roku pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa BoNT w poudarowej spastyczności w porównaniu z innymi lekami ogólnoustrojowymi i miejscowym leczeniem obejmuje 84 prace, z których do analizy wybrano 40. Autorzy wykazali, że BoNT-A jest najskuteczniejszą z opcji terapeutycznych i obciążoną najniższym ryzykiem działań niepożądanych. Autorzy wskazują, że obecnie w farmakologicznym leczeniu spastyczności podawanie BoNT-A jest leczeniem z wyboru mimo braku pewnych dowodów na poprawę funkcjonalną [48]. Nałysnyk i wsp. w 2013 roku [49] opublikowali systematyczny przegląd 28 randomizowanych, 5 nierandomizowanych i 37 badań obserwacyjnych obejmujących łącznie 2163 chorych ze spastycznością, leczonych preparatem Botox w celu zobrazowania aktualnej rzeczywistej sytuacji klinicznego stosowania BoNT-A w codziennej praktyce w leczeniu spastyczności kończyn [49]. Autorzy wskazują, że w odniesieniu do kończyny dolnej najczęściej leczonymi mięśniami są mięsień brzuchaty łydki (66,1%), mięsień płaszczkowaty (54,7%) i mięsień piszczelowy tylny (50,5%). Rzadziej jest leczony mięsień zginacz długi palców (12,5%). Mniej niż

10% pacjentów otrzymuje iniekcje do innych mięśni kończyny dolnej — od 0,2% w mięsień łydźwiowy większy do 8,3% w mięsień piszczelowy przedni, a także przywodziciele uda, zginacze uda, zginacze i prostowniki kolana, prostowniki stopy, zginacze i prostowniki palców. Autorzy przedstawiają zakresy dawek preparatu Botox stosowanych dla mięśni kończyny dolnej, które wahają się od 10 do 400 j.; średnia dawka — od 30 j. do mięśnia obszernego przyśrodkowego do 186,9 j. do mięśnia prostego uda, do pozostałych mięśni: przywodziciele uda — zakres 91,7–142,4 j., zginacze podaszowe stopy — zakres 56,8–95,2 j., zginacze kolana — zakres 34,0–75,0 j. Najmniejsze średnie dawki są stosowane do zginaczy palców — zakres: 11,7–57,2 j. i prostowników kolana — zakres 30,0–38,3 j). Autorzy podkreślają, że zarówno wybór leczonych mięśni, jak i i dobór dawki są uzależnione od lokalnych regulacji prawnych i doświadczenia lekarza.

Stosowanie BoNT-A a obciążenie opiekunów chorych

Baker i Pereira [50] dokonali systematycznego przeglądu literatury do 2014 roku oraz metaanalizy pod kątem przydatności BoNT-A w ułatwieniu prowadzenia opieki nad chorymi ze spasty cznością kończyn. Wyboru badań dokonano według zasad GRADE (*grades of recommendation, assesment, development and evaluation*) i obejmował badania z randomizacją i kontrolą placebo (roztwór soli fizjologicznej) [51]. Z analizy wykluczono badania bez grupy kontrolnej oraz badania obserwacyjne, badania obejmujące grupy pacjentów poniżej 18. roku życia, takie, w których podawano inną toksynę niż typu A i badania, w których wielokrotnie podawano BoNT-A, a także prace nieanglojęzyczne. W 5 spośród wybranych do oceny badań oceniano zakres ruchu biernego, w 7 analizowano ogólną poprawę, w 2 skupiono się na obciążeniu opiekuna związanym z wykonywaniem czynności higienicznych u chorych, a w 1 badaniu wykorzystywano ocenę osiągnięcia pierwotnie założonych celów. Leczenie obejmowało przywodziciele ud oraz mięśnie łydki. Etiologia spasty czności była różna: udar mózgu, SM, inne nabyte uszkodzenia mózgu, MPD. Odmienna metodologia poszczególnych badań i sposób przedstawiania wyników znacznie utrudniały ich porównywanie. W 2 badaniach stwierdzono poprawę w zakresie ruchów biernych, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej, w 4 badaniach zanotowano istotną poprawę w skali oceny globalnej, w 2 badaniach

z punktową oceną czynności higienicznych wykazano istotną poprawę w grupie leczonej BoNT-A, nie przedstawiono natomiast rezultatów badania z wykorzystaniem skali osiągnięcia celu terapii. Przedstawiona metaanaliza dowiodła, że stosowanie BoNT-A w okresie do 6 miesięcy ułatwia opiekę nad osobami ze spasty cznością kończyny górnej, jednak nie wykazano istotnej poprawy w tym zakresie w odniesieniu do kończyny dolnej [52].

Stosowanie BoNT-A w zmniejszaniu bólu

Baker i Pereira [52] dokonali także systematycznego przeglądu i metaanalizy publikacji badań służących ocenie przydatności BoNT-A w leczeniu spasty czności i bólu związanego ze spasty cznością u dorosłych. Analizie poddano 37 badań; 10 dotyczyło bólu, a 21 spasty czności, w tym tylko 4 badania odnosiły się do bólu związanego ze spasty cznością kończyny dolnej, a 10 — do spasty czności kończyny górnej. Ból oceniano według wizualnej skali analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*), skali numerycznej lub słownej skali oceny, a spasty czność — w skalach Ashwortha/MAS oraz wizualnej analogowej skali oceny sztywności. W 2 badaniach oceniano spasty czność i ból związany ze spasty cznością w zakresie przywodzicieli uda w SM, w 2 kolejnych badaniach natomiast — wpływ różnych dawek BoNT-A na stopień nasilenia spasty czności poudarowej w zakresie wzorca stopy końsko-szpotaowej. W 3 badaniach potwierdzono pozytywny efekt stosowania większej dawki (istotna redukcja nasilenia bólu), w grupach chorych otrzymujących większe dawki BoNT-A, jednak autorzy metaanalizy podkreślają niską liczebność ocenianych grup we wszystkich badaniach i potrzebę przeprowadzenia analiz w większych populacjach [52].

Spasty czność kończyny dolnej — leczenie za pomocą BoNT w połączeniu z innymi metodami; przegląd piśmiennictwa

W spasty czności kończyny dolnej u osób dorosłych, występującej w następstwie schorzeń układu nerwowego, stwierdza się różne zaburzenia — zarówno struktur tkanek, jak i funkcji. Ostrzyknięcie BoNT prowadzi do redukcji lokalnej nadaktywności mięśni i stwarza odpowiednie warunki do podjęcia działań służących rozwiązaniu problemów strukturalnych i funkcjonalnych, takich jak: wtórne skrócenie tkanek miękkich, funkcjonalne „przykurcze”, osłabienie lub utrata kontroli nad ruchami selektywnymi. W celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego

u chorych ze spastycznością konieczne jest zaangażowanie wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego i jego stała współpraca z pacjentem oraz z opiekunami. Zwiększenie efektów działania BoNT można uzyskać dzięki połączeniu iniekcji z innymi metodami leczenia. Do metod stosowanych jako terapia dodana do leczenia za pomocą BoNT zalicza się różnego typu oddziaływania fizjoterapeutyczne — techniki zwiększania zakresu ruchu biernego (rozciąganie, ortezy dynamiczne, gipsowanie seryjne, plastrowanie dynamiczne) oraz elektryczną stymulację mięśni (zarówno mięśni ostrzykniętych w celu zwiększenia wychwytu toksyny i spotęgowania jej efektu terapeutycznego, jak i mięśni antagonistycznych do ostrzykiwanych w celu zwiększenia ich kontroli) [17, 22, 53]. Jedną z najczęściej zalecanych metod w celu zwiększenia efektu działania BoNT-A jest rozciąganie mięśni (ang. *stretching*), które jest prawdopodobnie skuteczne w redukcji wzmożonego napięcia mięśniowego w mięśniach kończyny dolnej. Trzeba jednak nadmienić, że wartość terapeutyczna tej metody nie jest jednoznacznie potwierdzona w badaniach klinicznych [22]. W badaniu Giovanelli i wsp. [54] w grupie 38 chorych z SM stwierdzono, że wśród leczonych BoNT-A z następową fizjoterapią obejmującą rozciąganie oraz ćwiczenia czynne i bierne przez 15 dni po podaniu leku osiągnięto istotnie większą redukcję spastyczności ocenianą za pomocą MAS oraz w samodzielnej ocenie zadowolenia ze zmniejszenia napięcia w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie toksyną. Natomiast zespół pod kierunkiem Baricich [26], oceniający skuteczność trzech rodzajów terapii dodanej do iniekcji BoNT-A (m.in. rozciągania w grupie 23 pacjentów po udarze mózgu ze spastyczną stopą końsko-szpotawą), wykazał, że rozciąganie przez 30 min 2 razy dziennie przez 7 dni po ostrzyknięciu nie wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie spastyczności ocenianej za pomocą MAS ani na zakres ruchu biernego lub czynnego w czasie 90-dniowej obserwacji. W tej samej pracy oceniano także plastrowanie dynamiczne jako terapię dodaną do iniekcji BoNT w celu biernego rozciągnięcia ostrzykniętych mięśni kończyny dolnej. Stwierdzono, że plastrowanie dynamiczne przez 5 dni po domięśniowym podaniu BoNT wpływa korzystnie na funkcję mięśni poprzez zmniejszenie spastyczności i zwiększenie zakresu ruchu w stawie skokowym w czasie 90 dni obserwacji [26]. Reiter i wsp. [55], w grupie 18 chorych po udarze mózgu, analizowali skuteczność zastosowania

plastrowania dynamicznego w połączeniu z małymi dawkami BoNT-A podanej w mięsień piszczelowy tylny (100 j.), w porównaniu z iniekcjami większych dawek toksyny (190–320 j.) podawanych wielomiejscowo. Zauważyli, że poprawa w zakresie zmniejszenia spastyczności (MAS), zwiększenia zakresu ruchu biernego, wydłużenia długości kroku i zwiększenia szybkości chodu była podobna w obu grupach, jednak czas utrzymywania się korzyści był krótszy w grupie, w której zastosowano plastrowanie dynamiczne i mniejszą dawkę toksyny. Natomiast zespół Kardag-Saygi [56] w badaniu 20 chorych po udarze mózgu nie wykazał istotnej poprawy wynikającej z zastosowania plastrowania dynamicznego po ostrzyknięciu BoNT-A. Verplancke i wsp. [57] zbadali pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym, oceniając wpływ zastosowania gipsowania seryjnego (odlewów) z ostrzyknięciami placebo lub gipsowania seryjnego z iniekcjami BoNT-A na rozwój przykurczu w stawie skokowym i stwierdzili, że w obu grupach utrzymano właściwy zakresu ruchu; nie było istotnej różnicy między grupami. Autorzy podsumowali, że zastosowanie gipsowania seryjnego wystarcza do utrzymania zakresu ruchu, a zastosowanie dodatkowo BoNT jest bezpieczne, ale ocena efektów wymaga dalszych badań. Farina i wsp. [58] oceniali skuteczność stosowania odlewów gipsowych w grupie 13 chorych po udarze. Wszyscy pacjenci otrzymali iniekcje BoNT w mięsień piszczelowy tylny oraz w zginacze podeszwowe stopy; u 6 chorych dodatkowo stosowano odlewy gipsowe zakładane na noc przez 4 miesiące. Efekty stosowanego leczenia oceniano po 2 i 4 miesiącach od podania BoNT, używając statycznego i dynamicznego testu baropodometycznego, MAS i 10-metrowego testu marszowego. Po 2 miesiącach korzystne efekty obserwowano w obu grupach, natomiast po 4 miesiącach korzystne efekty obserwowano już tylko w grupie, w której zastosowano odlewy gipsowe jako terapię dodaną do leczenia toksyną. Stymulacja elektryczna mięśni jest stosowana w celu zwiększenia wychwytu toksyny lub zwiększenia kontroli nad mięśniami antagonistycznymi do mięśni ostrzykiwanych. Hesse i wsp. [25], w grupie chorych po udarze mózgu, zastosowali elektrostymulację mięśni zginaczy podeszwowych stopy i mięśnia piszczelowego przedniego przez 30 min 6 razy dziennie przez 3 kolejne dni po ostrzyknięciu mięśni zginaczy podeszwowych stopy i mięśnia piszczelowego tylnego. Porównywali efekty terapii z wynikami uzyskanymi w gru-

pie poddanej wyłącznie leczeniu BoNT. Uzyskano większą poprawę jakości chodu oraz klinicznie zmniejszenie napięcia mięśniowego w zginaczach podeszwowych stopy oraz klonusów w grupie poddanych leczeniu toksyną i elektrostymulacji w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie toksyną [25]. Bayram i wsp. [59], w grupie 11 chorych po udarze mózgu, analizowali skuteczność zastosowania elektrostymulacji mięśni poddanych ostrzyknięciu małymi dawkami BoNT podanej w mięsień piszczelowy tylny (100 j. preparatu Botox), w porównaniu z iniekcją większej dawki toksyny (400 j. preparatu Botox) podawaną wielomiejscowo. Zauważyli, że poprawa w zakresie zmniejszenia spastyczności (MAS), zwiększenia zakresu ruchów biernego i czynnego oraz zwiększenia szybkości chodu była podobna w obu grupach. Czas trwania korzystnych efektów zastosowanego leczenia był krótszy w grupie, w której zastosowano elektrostymulację i mniejszą dawkę toksyny, ale w grupie, w której zastosowano większą dawkę toksyny, obserwowano więcej działań niepożądanych. Efekty stosowania elektrostymulacji mięśni antagonistycznych do ostrzykiwanych badali Johnson i wsp. [60] w grupie 21 pacjentów po udarze mózgu, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej przez 12 tygodni wyłącznie fizjoterapię lub do grupy, w której prowadzono fizjoterapię, ostrzykiwano BoNT mięsień brzuchaty łydki i piszczelowy tylny oraz stosowano funkcjonalną elektrostymulację nerwu strzałkowego wspólnego wykorzystywaną codziennie jako wsparcie chodu. Stwierdzono, że w grupie, w której zastosowano leczenie łączone, uzyskano istotnie większą poprawę w zakresie szybkości chodu, funkcjonalności i wydajności chodu. W tym badaniu nie oceniano efektów zastosowania samej toksyny, w związku z tym trudno jest wnioskować, który element leczenia — czy iniekcja BoNT, czy funkcjonalna elektrostymulacja — miały większe znaczenie w uzyskaniu obserwowanej poprawy. Wyniki wszystkich analizowanych badań sugerują, że w leczeniu spastyczności u dorosłych ze schorzeniami neurologicznymi zastosowanie BoNT-A wspólnie z terapiami zwiększającymi zakresu ruchu biernego może być bardziej efektywne niż stosowanie tylko BoNT-A. W przyszłości są wskazane dalsze, dobrze zaplanowane i przeprowadzone w większych grupach chorych, badania w celu uzyskania podstaw do postępowania terapeutycznego opartego na faktach oraz wykazania ekonomicznych i społecznych korzy-

ści ze stosowania BoNT w połączeniu z innymi metodami terapii. Wyniki wszystkich analizowanych badań dowiodły, że dotychczas nie ustalono optymalnej terapii dodanej do iniekcji BoNT-A w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego.

Status rejestracyjny i refundacyjny BoNT-A w spastyczności poudarowej kończyny dolnej w innych krajach

W lutym 2014 roku brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Opieki Medycznej (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) zatwierdziła stosowanie BoNT-A (*onabotulinumtoxin A*; preparatu *Botox*[®] firmy Allergan Inc.) w leczeniu spastyczności poudarowej dotyczącej kończyny dolnej. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) na początku 2016 roku dopuściła stosowanie tej toksyny w leczeniu spastyczności kończyny dolnej. Podstawą takiej decyzji były wyniki dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania BoNT-A w dawce 300–400 j. podzielonej między mięśnie okolicy stawu skokowego i palców stopy w grupie ponad 400 chorych po przebytym udarze mózgu.

Rekomendacje

Toksyna botulinowa typu A jest skutecznym lekiem obniżającym napięcie mięśniowe w zakresie mięśni podudzia u chorych po przebytym udarze mózgu oraz poprawiającym ruchomość bierną w obrębie stawów kończyny dolnej u chorych po przebytym udarze mózgu.

Wprawdzie większość badań dotyczy skuteczności BoNT w spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu, ale autorzy stoją na stanowisku, że w innych etiologicznie przypadkach spastyczności niezwiązanej z udarem mózgu (np. urazy, SM) może być ona równie skuteczna.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma dotychczas wystarczających dowodów na poprawę funkcji chodu po iniekcjach BoNT u chorych po udarze mózgu, co — zdaniem autorów — wynika z niedoskonałej metodologii badań.

Mimo niewielkiej liczebności badanych grup oraz zróżnicowanej metodologii badań, co utrudnia sformułowanie rekomendacji, autorzy zalecają łączenie terapii za pomocą BoNT z różnymi formami usprawniania.

Wykorzystanie stymulacji elektrycznej ostrzykiwanych mięśni w celu przedłużenia efektu działania BoNT w spastycznej kończynie dolnej u chorych po nabytym uszkodzeniu mózgu jest prawdopodobnie skuteczne, natomiast wykorzystanie stymulacji elektrycznej mięśni antagonistycznych do ostrzykiwanych w celu wzmocnienia kontroli motorycznej wymaga dalszych badań.

Program rozciągania (ang. *stretching*) po domięśniowym podaniu BoNT jest prawdopodobnie skuteczny w redukcji wzmożonego napięcia mięśniowego.

Plastrowanie dynamiczne oraz gipsowanie w połączeniu z iniekcjami BoNT może być skuteczne w zwiększaniu zakresu ruchów biernych w stawach.

PIŚMIENNICTWO

- Barnes M.P. An overview of the clinical management of spasticity. W: Barnes M.P. Johnson G.R. (red.). Upper motor neuron syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology. Cambridge University Press, Cambridge 2001: 1–11.
- Slawek J. Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności kończyny górnej. Pol. Przegl. Neurol. 2015; 11: 190–201.
- Członkowska A., Ryglewicz D. Epidemiology of cerebral stroke in Poland. Neurol. Neurochir. Pol. 1999; 32 (supl. 6): 99–103.
- Martin A., Abogunrin S., Kuth H., Dinet J. Epidemiological, humanistic and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. Neuropsychiatric Dis. Treat. 2014; 10: 111–122.
- Watkins C.L., Leathley M.J., Gregson J.M. i wsp. Prevalence of spasticity post stroke. Clin. Rehabil. 2002; 16: 515–522.
- Leathley M.J., Gregson J.M., Moore A.P. i wsp. Predicting spasticity after stroke in those surviving 12 months. Clin. Rehabil. 2004; 18: 438–443.
- Sommerfeld D.K., Eek E.U.-B., Svensson A.-K. i wsp. Spasticity after stroke. Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004; 35: 134–139.
- Lundström E., Terént A., Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. Eur. J. Neurol. 2008; 15: 533–539.
- Welmer A.K., von Arbin M.H., Holmqvist L.W. i wsp. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. Cerebrovasc. Dis. 2006; 21: 247–253.
- Urban P.P., Wolf T., Uebele M. i wsp. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke 2010; 41: 2016–2020.
- Schinwelski M., Slawek J. Częstość występowania spastyczności po udarze mózgu (abstrakt). VI Zjazd Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i II Zjazd Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń ruchowych. Warszawa, 8–10 października 2015 r.
- Slawek J. Spastyczność — definicje, wzorce ruchowe, patofizjologia. W: Slawek J. (red.). Spastyczność — od patofizjologii do leczenia. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 6–21.
- Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys. Ther. 1987; 67: 206–207.
- Kwolek A., Drużbicki M. Metody klinicznej oceny spastyczności. W: Slawek J. (red.). Spastyczność — od patofizjologii do leczenia. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 57–66.
- World Health Organization (WHO). International Classification of Functioning Disability and Health (ICF). WHO, Geneva 2001.
- Priori A., Cogiamanian F., Mrakic-Spota S. Pathophysiology of spasticity. Neurol. Sci. 2006; 27: S307–S309.
- Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. Clinical Guidelines. RCP, London 2009.
- Nair K.P.S., Marsden J. The management of spasticity in adults. BMJ 2014; 349: g4737 doi: 10.1136/bmj.g4737.
- Duncan P.W., Zorowitz R., Bates B. i wsp. Management of adult stroke rehabilitation care. A clinical practice guideline. Stroke 2005; 36: e100–e143.
- Kinnear B.Z., Lannin N.A., Cusick A., Harvey L.A., Rawicki B. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity — systematic review. Phys. Ther. 2014; 94: 1569–1581.
- Mauritz K.H. Gait training in hemiparetic stroke patients. Eur. J. Neurol. 2004; 40: 165–178.
- Olver J., Esquenazi A., Fung V., Singer B., Ward A. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: International Consensus Statement. Eur. J. Neurol. 2010; 17 (supl. 2): 57–73.
- Krawczyk M. Fizjoterapia w spastyczności dorosłych pacjentów. W: Slawek J. (red.). Spastyczność — od patofizjologii do leczenia. Via Medica, Gdańsk, 2007: 72–89.
- Hesse S., Werner C., Konrad M., Kirker S., Berteau M. Non-velocity related effects of a rigid double-stopped ankle-foot orthosis on gait and lower limb muscle activity of hemiparetic patients with an equinovarus deformity. Stroke 1999; 30: 1855–1861.
- Hesse S., Jahnke M., Luecke D., Mauritz K. Short term electrical stimulation enhances the effectiveness of botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. Neurosci. Lett. 1995; 201: 37–40.
- Baricich A., Carda S., Bertoni M., Maderna L., Cisari C. A single-blind, randomized pilot study of botulinum toxin type A combined with non-pharmacological treatment for spastic foot. J. Rehabil. Med. 2008; 40: 870–872.
- Hesse S. Treadmill training with partial body weight support after stroke: a review. Neurorehab. 2008; 23: 55–65.
- Kardag-Saygi E., Cubukcu-Aydoseli K., Kablan N., Ofluoglu D. The role of kinesiotaping combined with botulinum toxin to reduce plantar flexors spasticity after stroke. Top. Stroke Rehabil. 2010; 17: 318–322.
- Burbaud P., Wiart L., Dubos J.L., Gaujard E. i wsp. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996; 61: 265–269.
- Pittcock S.J., Moore A.P., Hardiman O. i wsp. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. Cerebrovasc. Dis. 2003; 15: 289–300.
- Richardson D., Sheean G., Werring D. i wsp. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 69: 499–506.
- Kaji R., Osako Y., Suyama K. i wsp.; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J. Neurol. 2010; 257: 1330–1337.
- Johnson C.A., Burrige J.H., Strike P.W., Wood D.E., Swain I.D. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2004; 85: 902–909.
- Esquenazi A., Wein T., Jost W.H., Ward A.B., Kwan T. OnabotulinumtoxinA treatment in adult patients with post-stroke lower limb spasticity: results from a double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. PM&R 2015; 7: S98–S99.
- Dunne J.W., Gracies J.M., Hayes M., Zeman B., Singer B.J.; Multicentre Study Group. Prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. Clin. Rehabil. 2012; 26: 787–797.
- Tao W., Yan D., Li J.H., Shi Z.H. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. J. Phys. Ther. Sci. 2015; 27: 759–762.
- Santamato A., Panza F., Ranieri M. i wsp. Efficacy and safety of higher doses of botulinum toxin type A NT 201 free from complexing proteins in the upper and lower limb spasticity after stroke. J. Neural. Transm. 2013; 120: 469–476.
- Santamato A., Micello M.F., Panza F. i wsp. Safety and efficacy of inco-botulinum toxin type A (NT 201-Xeomin) for the treatment of post-stroke lower limb spasticity: a prospective open-label study. Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2013; 49: 483–489.
- Laurent G., Valentini F., Loiseau K. i wsp. Claw toes in hemiplegic patients after stroke. Ann. Phys. Rehabil. 2010; 53: 77–85.
- Gaber T.A., Basu B., Shakespeare D. i wsp. Botulinum Toxin in the management of hitchhiker's toe. NeuroRehabilitation 2011; 28: 395–399.
- Kurtis M.M., Floyd A.G., Yu Q.P. i wsp. High doses of botulinum toxin effectively treat disabling up-going toe. J. Neurol. Sci. 2008; 264: 118–120.
- Suputtitada A. Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2002; 81: 770–775.

43. Lim E.C., Ong B.K., Seet R.C. Botulinum toxin-A injections for spastic toe clawing. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006; 12: 43–47.
44. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. i wsp.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1699–1706.
45. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P. i wsp. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J. Rehabil. Med.* 2009; 41: 13–25.
46. Esquenazi A., Albanese A., Chancellor M.B. i wsp. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. *Toxicon* 2013; 67: 115–128.
47. Simpson D.M., Hallett M., Ashmann E.J. i wsp. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86: 1818–1826.
48. Ghasemi M., Salari M., Khorvash F., Shaygannejad V. A literature review on the safety of botulinum toxin: an injection in post-stroke spasticity. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4 (supl. 2): S147–S158.
49. Nalysnyk L., Papapetropoulos S., Rotella P. i wsp. Onabotulinumtoxin A muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review. *BMC Neurology* 2013; 13: 118.
50. Baker J.A., Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A on improving easy of care in the upper and lower limbs: A systematic review and meta-analysis using the grades of recommendation, assessment, development and evaluation approach. *Clin. Rehabil.* 2014; 29: 731–740.
51. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490–1497.
52. Baker J.A., Pereira G. The efficacy of botulinum toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the grades of recommendation, assessment, development and evaluation approach. *Clin. Rehabil.* 2013; 27: 1084–1096.
53. Kinnear B.Z., Lannin N.A., Cusick A., Harvey L.A., Rawicki B. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity — systematic review. *Phys. Ther.* 2014; 94: 1569–1581.
54. Giovannelli M., Borriello G., Castri P., Prosperini L., Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.* 2007; 21: 331–337.
55. Reiter F., Danni M., Lagalla G., Ceravolo G., Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998; 79: 532–535.
56. Karadag-Saygi E., Cubukcu-Aydoseli K., Kablan N., Ofluoglu D. The role of kinesiotaping combined with botulinum toxin to reduce plantar flexors spasticity after stroke. *Top. Stroke Rehabil.* 2010; 17: 318–322.
57. Verplancke D., Snape S., Salisbury C.F., Jones P.W., Ward A.B. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin. Rehabil.* 2005; 19: 117–125.
58. Farina S., Migliorini C., Gandolfi M. i wsp. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. *Funct. Neurol.* 2008; 23: 87–91.
59. Bayram S., Sivrioglu K., Karli N., Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2006; 85: 75–81.
60. Johnson C.A., Burridge J.H., Strike P.W., Wood D.E., Swain I.D. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85: 902–909.