

Обзорные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Куренков А.Л.¹, Бурсагова Б.И.¹, Артеменко А.Р.²

Применение инкоботулоксина А при спастических формах детского церебрального паралича: обзор рандомизированных клинических исследований

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», 119991, Москва, Россия

Ботулинотерапия применяется для лечения повышенного мышечного тонуса и спастичности при детском церебральном параличе (ДЦП) почти 30 лет. Несмотря на это каждый год публикуется большое число научных статей, представляющих новые клинические исследования и посвященные разным аспектам применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей. В статье подробно рассматриваются результаты 3 международных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности препарата ксеомин (инкоботулоксин А; ИБТА) при спастических формах ДЦП. Все эти исследования выполнены в соответствии с критериями доказательной медицины: рандомизированные, проспективные, многоцентровые, сравнительные, лонгитудинальные с большим числом пациентов, четкими критериями включения и исключения. Исследование TIM (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement) продемонстрировало эффективность лечения спастичности мышц нижних конечностей при использовании разных доз ИБТА (8, 6 и 2 ЕД/кг массы тела для коррекции одного патологического паттерна) в рамках двойного слепого исследования. Исследование TIMO (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label) показало эффективность и безопасность высоких доз ИБТА (общие дозы 16–20 ЕД/кг массы тела) при лечении спастичности нижних и верхних конечностей при длительном применении. Исследование XARA (IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy) представило данные о высокой эффективности ИБТА при использовании многоуровневого подхода для лечения спастичности нижних и верхних конечностей у детей и подростков с ДЦП, что отражает реальные клинические потребности большого числа пациентов. В каждом из этих исследований также оценивалась безопасность применения ИБТА. Продemonстрирована хорошая переносимость терапии ИБТА (84,1% пациентов завершили полностью все визиты в целом по 3 исследованиям) и её безопасность (частота развития нежелательных явлений, связанных с терапией, наблюдалась менее чем в 2% случаев). Лечение ИБТА характеризуется отсутствием значимого иммунологического ответа — ксеомин в качестве стартовой терапии обеспечивает стабильный эффект без угасания, связанного с развитием нейтрализующих антител.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; ботулинотерапия; инкоботулоксин А; спастичность нижних конечностей; спастичность верхних конечностей; рандомизированные клинические исследования; эффективность; безопасность

Для цитирования: Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Артеменко А.Р. Применение инкоботулоксина А при спастических формах детского церебрального паралича: обзор рандомизированных клинических исследований. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(4): 158–171.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-4-158-171>

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович — д.м.н., заведующий лабораторией нервных болезней Центра детской психоневрологии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Участие авторов:

Куренков А.Л. концепция и дизайн, написание текста, редактирование;
Бурсагова Б.И. написание текста;
Артеменко А.Р. редактирование.
Все авторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.11.2022

Принята к печати 05.12.2022

Опубликована 15.01.2023.

Alexey L. Kurenkov¹, Bella I. Bursagova¹, Ada R. Artemenko²

The use of IncobotulinumtoxinA in spastic forms of cerebral palsy: a review of randomized clinical trials

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Botulinum therapy has been used to treat increased muscle tone and spasticity in cerebral palsy (CP) over almost 30 years. Despite this, every year a large number of published scientific articles present new clinical studies devoted to various aspects of the use of botulinum toxin type A (BTA) products in children. The article discusses in detail the results of three major international randomized clinical trials concerning determination the efficacy and safety of the product Xeomin (IncobotulinumtoxinA) in spastic forms of cerebral palsy. All these

studies were performed in accordance with the criteria of evidence-based medicine — randomized, prospective, multicenter, comparative, and longitudinal with a large number of patients, clear inclusion and exclusion criteria. The TIM (Treatment with incobotulinumtoxinA in Movement) study demonstrated the effectiveness of the treatment of spasticity of the lower extremities muscles when using different doses of IncobotulinumtoxinA (8, 6 and 2 units/kg of body weight to correct one pathological pattern) in a double-blind study. The TIMO (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label) study showed the efficacy and safety of high doses of IncobotulinumtoxinA (total doses of 16–20 units/kg of body weight) in the treatment of spasticity of the lower and upper extremities with prolonged use. The XARA study (IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy) presented data on the high efficacy of IncobotulinumtoxinA when using a multi-level approach for the treatment of lower and upper limb spasticity in CP children and adolescents, which reflects the real clinical needs of a large number of patients. In each of these studies, the safety of the use of IncobotulinumtoxinA was also evaluated. Good tolerability of therapy was demonstrated (84.1% of patients completed all visits in total according to three studies — TIM, TIMO and XARA) and its safety (the frequency of adverse events associated with therapy was observed in less than 2% of cases). Treatment with IncobotulinumtoxinA was characterized by the lack of an immunologic response — Xeomin as a starting therapy provides a stable effect without fading associated with the development of neutralizing antibodies.

Keywords: cerebral palsy; botulinum therapy; IncobotulinumtoxinA; lower limb spasticity; upper limb spasticity; randomized clinical trials; efficacy; safety

For citation: Kurenkov A.L., Bursagova B.I., Artemenko A.R. The use of Incobotulinumtoxin A in spastic forms of cerebral palsy: a review of randomized clinical trials. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2022; 3 (4): 158–171. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-4-158-171> (In Russian)

Information about authors:

Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Bursagova B.I., <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Artemenko A.R., <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

For correspondence: Alexey L. Kurenkov, MD, PhD, Head of the Laboratory of nervous diseases of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Contribution:

Concept and design of the study — A.L. Kurenkov;

Writing the text — A.L. Kurenkov, B.I. Bursagova;

Editing — A.L. Kurenkov, A.R. Artemenko.

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all authors.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: November 17, 2022

Accepted: December 5, 2022

Published: January 15, 2023

Введение

Ботулинотерапия применяется для лечения повышенного мышечного тонуса и спастичности при детском церебральном параличе (ДЦП) почти 30 лет [1, 2]. Существуют апологеты этого лечебного подхода и скептики [3]. Тем не менее с каждым годом увеличивается число препаратов ботулинического токсина типа А (БТА), которые одобрены к использованию в детском возрасте, расширяются их показания [4, 5]. Меняются требования к проведению клинических исследований, чтобы доказательная база не вызвала сомнений [6].

Препарат ксеомин (инкоботулотоксин А; ИБТА) был зарегистрирован в России в 2017 г. на основании результатов российского многоцентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования по изучению клинической и нейрофизиологической эффективности и применения ксеомина в сравнении с ботоксом у детей со спастической эквинусной и эквиноварусной деформацией стопы при ДЦП [7]. Это позволило начать его применение в широкой клинической практике в нашей стране. Однако результаты больших международных рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности препарата ксеомин были опубликованы совсем недавно [8–10]. В этом обзоре мы хотим позна-

комить российских врачей с основополагающими данными этих исследований.

Эффективность инкоботулотоксина А при ДЦП

Исследование TIM (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement)

В исследование включались дети в возрасте 2–17 лет ($n = 311$) с одно- и двусторонней формами ДЦП со спастичностью мышц нижних конечностей (НК). При односторонней форме спастичность должна была присутствовать в мышцах-сгибателях стопы и в мышцах-сгибателях коленного сустава или приводящих бедро поражённой конечности. При двусторонних формах спастичность должна была присутствовать в мышцах-сгибателях стопы с обеих сторон. Все включённые в исследование пациенты должны были иметь оценку по шкале Эшворта для мышц-сгибателей стопы 2 балла или более в одной ноге у пациентов с гемипаретической формой ДЦП и с обеих сторон при двусторонних формах. В исследовании могли участвовать пациенты, ранее не получавшие ботулинотерапию или проходившие лечение препаратами БТА, но не ранее 16 нед до включения в данное исследование.

Это было проспективное, двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое исследование

III фазы в параллельных группах [8], т.е. с наивысшей степенью доказательности. Разные общие дозы на процедуру инъекций применялись для каждой из 3 параллельных лечебных групп — 4 ЕД/кг массы тела, но не более 100 ЕД (служила группой сравнения); 8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД; 16 ЕД/кг массы тела, но не более 400 ЕД. Два цикла инъекций выполнялись в диапазоне от 12 до 36 нед. Схема исследования представлена на **рис. 1**. При двусторонних формах ДЦП общая доза распределялась поровну между правой и левой сторонами и вводилась как минимум в 2 мышцы, осуществляющие сгибание стопы и участвующие в формировании эквинусной установки стопы (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца). При односторонней форме ДЦП общая доза распределялась поровну между мышцами, осуществляющими сгибание стопы и участвующими в формировании эквинусной установки стопы (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца), и мышцами-сгибателями коленного сустава (полусухожильная, полуперепончатая, двуглавая бедра, тонкая) или мышцами, приводящими бедро (тонкая; длинная, короткая, большая приводящие). Распределение доз

ИБТА у пациентов с одно- и двусторонней формами ДЦП представлено в **табл. 1**.

Процедура выполнялась по крайней мере при использовании одного из способов контроля точности выполнения инъекций (ультразвук, электростимуляция или электромиография). При необходимости применялись местная анестезия (кремы или спреи) и/или седация.

Интервал для повторной инъекции был гибким и основывался на клинической необходимости. Для этого проводились регулярные осмотры с 12-й по 36-ю недели после 1-й инъекции. Решение о выполнении 2-й инъекции принималось исследователем совместно с пациентом (его родителями) и основывалось на необходимости проведения инъекций в те же мышцы, что и при 1-м инъекционном цикле, а также если вновь отмечалось повышение мышечного тонуса не ниже 2 баллов по шкале Эшворта в мышцах-мишенях.

Эффективность лечения определяли по нескольким параметрам:

- изменение по шкале Эшворта (пятипунктовая шкала, где 0 — отсутствие повышения мышечного тонуса, а 5 — ригидность стопы при попытке сгибания или разгибания) [11] для мышц-сгибателей стопы при сравнении исходного состояния пациента и через 4 нед после выполнения инъекций в 1-м инъекционном цикле

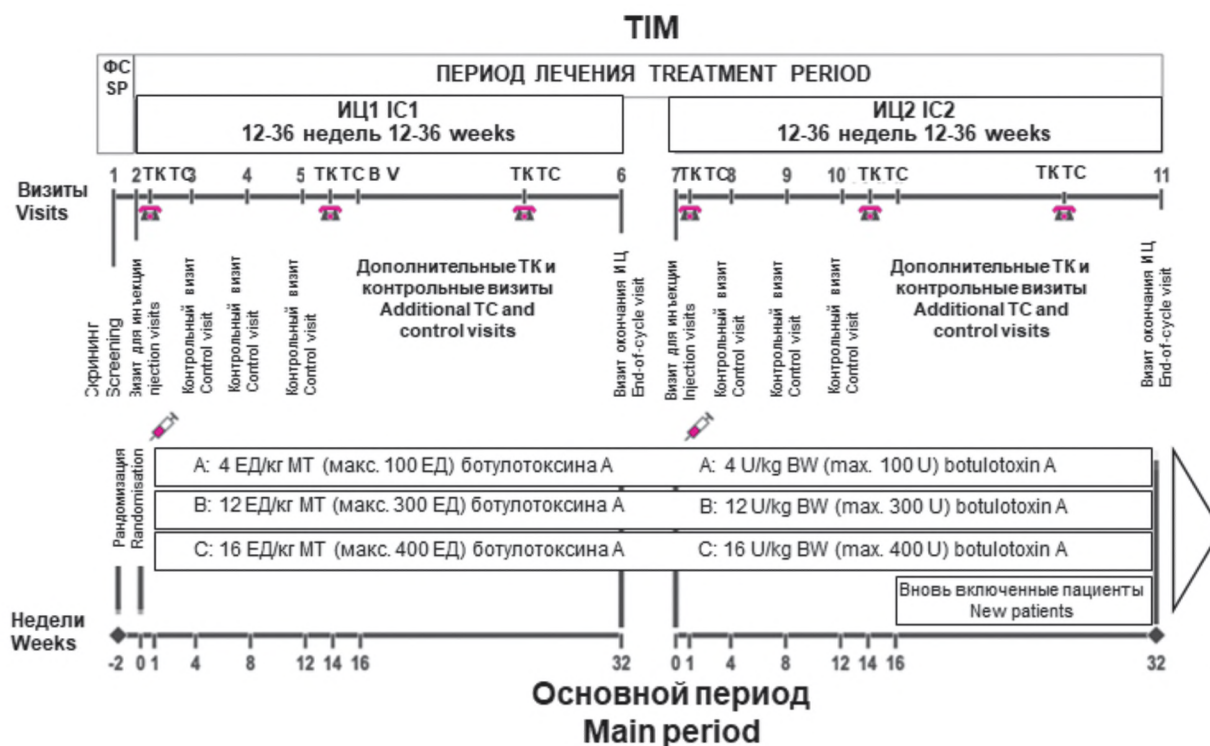


Рис. 1. Схема исследования TIM.

ФС — фаза скрининга; ТК — телефонный контакт; ИЦ — инъекционный цикл; ЕД — единица.

Fig. 1. Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement (TIM) study scheme.

SP — screening phase; TC — Phone contact; IC — injection cycle; U — unit.

Таблица 1. Дозы ИБТА для мышц-мишеней НК в исследовании TIM

Table 1. Doses of IncobotulinumtoxinA for the target muscles of the lower extremities in the TIM study

Гемипаретическая форма Hemiplegic form		Двусторонние формы Bilateral forms	
приводящая установка бедра или сгибательная установка коленного сустава hip adduction or knee flexion	эквинусная установка стопы pes equinus	эквинусная установка стопы pes equinus	
		левая left	правая right
2 ЕД/кг (50 ЕД) 2 U/kg (50 U)	2 ЕД/кг (50 ЕД) 2 U/kg (50 U)	2 ЕД/кг (50 ЕД) 2 U/kg (50 U)	2 ЕД/кг (50 ЕД) 2 U/kg (50 U)
6 ЕД/кг (150 ЕД) 6 U/kg (150 U)	6 ЕД/кг (150 ЕД) 6 U/kg (150 U)	6 ЕД/кг (150 ЕД) 6 U/kg (150 U)	6 ЕД/кг (150 ЕД) 6 U/kg (150 U)
8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)

являлось первичной конечной точкой, т.е. главным критерием эффективности;

- оценка исследователя по шкале общего впечатления об изменениях спастичности мышц-сгибателей стопы (семипунктовая шкала, где 0 — отсутствие изменений, –3 — очень большое ухудшение функции, +3 — очень большое улучшение функции) являлась ещё одной первичной конечной точкой эффективности лечения;

- изменение по шкале Эшворта для мышц-сгибателей коленного сустава и приводящих мышц бедра, а также оценка исследователя по шкале глобального впечатления об изменениях для мышц-сгибателей коленного сустава и приводящих мышц бедра являлись вторичными конечными точками, которые дополнительно указывали на эффективность лечения. Помимо оценки исследователя по шкале глобального впечатления об изменениях, дополнительно эта шкала была предложена самому пациенту (если это было применимо) и родителям/опекунам для получения различных точек зрения на эффективность лечения.

Один и тот же исследователь проводил оценку исходного состояния ребёнка и на 4-й неделе 1-го цикла инъекций по обоим первичным конечным точкам, а также выполнял тестирование по шкале Эшворта во время всех других визитов в рамках исследования.

Для определения изменений двигательных возможностей пациентов на фоне ботулинотерапии использовалась шкала измерения глобальных моторных функций (Gross Motor Function Measure — GMFM-66). GMFM-66 представляет собой стандартизированный наблюдательный инструмент, разработанный и валидированный для измерения двигательных функций у пациентов с ДЦП (баллы варьируют от 0 до 100, причём более высокие баллы указывают на лучшую функцию) [12].

Средний возраст пациентов, включённых в исследование, был $6,6 \pm 4,1$ года. Три четверти детей имели I–III уровни по системе классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System — GMFCS) и только четверть пациентов бы-

ла с тяжёлыми двигательными нарушениями — IV–V уровни по GMFCS. У большинства пациентов наблюдалась двусторонняя спастичность НК (78,8%).

Продemonстрировано значимое достоверное ($p < 0,0001$) уменьшение мышечного тонуса, оцениваемого по шкале Эшворта, через 4 нед после инъекций ИБТА в каждой из групп пациентов, получавших разную общую дозу препарата, — как после 1-го инъекционного цикла, так и после 2-го. У пациентов, получавших ИБТА в дозе 2, 4 и 8 ЕД/кг массы тела (максимум 50, 150 и 200 ЕД) для коррекции эквинусной установки стопы, улучшение показателей по шкале Эшворта на 1–3 балла к 4-й неделе после 1-го инъекционного цикла по сравнению с исходным уровнем наблюдалось более чем у половины пациентов — 55,1, 55,8 и 59,6% соответственно. Сопоставимое снижение мышечного тонуса по шкале Эшворта для мышц-сгибателей стопы наблюдалось у пациентов со всеми уровнями по GMFCS.

Значимое достоверное ($p < 0,0001$) улучшение установлено по шкале общего впечатления об изменениях спастичности мышц-сгибателей стопы через 4 нед после инъекции пациентам всех 3 групп доз ИБТА и в обоих циклах инъекций. Результаты не зависели от того, кто производил оценку, — исследователь, пациент или родители/лицо, осуществляющее уход.

Дополнительная оценка шкале GMFM-66 показала, что двигательная функция пациентов улучшилась во всех группах лечения с конца 1-го инъекционного цикла до окончания исследования. Показано увеличение баллов в среднем с $1,8 \pm 2,8$, $1,2 \pm 3,5$ и $1,4 \pm 3,1$ до $3,1 \pm 3,4$, $3,3 \pm 4,5$ и $2,8 \pm 4,1$ у пациентов, получивших ИБТА в общей дозе 4, 8 или 16 ЕД/кг массы тела (максимум 100, 300 или 400 ЕД) соответственно.

Исследование TIMO (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label)

В исследование были включены 370 пациентов с ДЦП в возрасте 2–17 лет для изучения долгосрочной безопасности и эффективности ИБТА при лечении спастичности мышц НК и верхних конечностей

(ВК). Это было проспективное, открытое, многоцентровое исследование III фазы, в котором были выполнены 4 повторных цикла инъекций [10]. Интервалы между циклами составляли 12–16 нед. Часть пациентов была рекрутирована заново, а другая часть перешла из исследования TIM и продолжила получать лечение ИБТА в исследовании ТИМО, что позволило анализировать результаты 6 повторных циклов инъекций. Схема исследования ТИМО представлена на рис. 2.

В исследовании применялись разные общие дозы ИБТА на процедуру инъекций в зависимости от выраженности двигательных нарушений и числа инъецируемых мышечных групп (табл. 2). У пациентов с дву- и односторонними формами ДЦП с любым уровнем по GMFCS доза для одной ноги при эквинусной установке стопы составляла 8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД. При гемипаретической форме, помимо мышц-сгибателей голеностопного сустава, допускались дополнительные инъекции в приводящие мышцы бедра или мышцы-сгибатели коленного сустава также в дозе 8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД. Если было необходимо выполнять инъекции ИБТА для лечения спастичности ВК, то допускалось введение

только в одну руку, при этом доза на все мышцы-мишени руки составляла 4 ЕД/кг массы тела, но не более 100 ЕД. В этом случае у пациентов с I–III уровнями по GMFCS максимальная общая доза могла составлять 20 ЕД/кг массы тела, но не более 500 ЕД. У пациентов IV–V уровней по GMFCS инъекции одновременно в ногу и руку разрешались только при гемипаретической форме ДЦП, в данном случае доза при эквинусной установке стопы составляла 8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД, а доза для приводящих мышц бедра, мышц-сгибателей коленного сустава и мышц ВК была по 4 ЕД/кг массы тела, но не более 100 ЕД для каждого паттерна. При этом одновременное введение в приводящие мышцы бедра и мышцы-сгибатели коленного сустава не допускалось, а общая доза на всю процедуру не превышала 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД.

Эффективность 4 повторных курсов лечения ИБТА оценивалась с применением аналогичных подходов, как и в исследовании TIM — с использованием шкалы Эшворта, шкалы общего впечатления об изменениях спастичности и шкалы GMFM-66.

Средний возраст пациентов, включённых в исследование ТИМО, был $6,2 \pm 4,1$ года. Одновременное ле-



Рис. 2. Схема исследования ТИМО.

ФС — фаза скрининга; ТК — телефонный контакт; ИЦ — инъекционный цикл; ЕД — единица.

Fig. 2. Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label (TIMO) study scheme.

SP — screening phase; TC — telephone contact; IC — injection cycle; U — unit.

Таблица 2. Дозы ИБТА для мышц-мишеней НК и ВК в исследовании TIMO

Table 2. Doses of IncobotulotoxinA for the target muscles of the lower and upper extremities in the TIMO study

Гемипаретическая форма Hemiplegic form		Двусторонние формы Bilateral forms			
Терапия только НК, GMFCS I–V (пациенты из TIM и вновь включённые) Therapy of the LL only, GMFCS I–V (patients from the TIM study and newly included)					
Приводящая установка бедра или сгибательная установка коленного сустава Hip adduction or knee flexion	Эквинусная установка стопы Pes equinus	Эквинусная установка стопы Pes equinus			
		левая left	правая right		
8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)		
16 ЕД/кг (400 ЕД) 16 U/kg (400 U)		16 ЕД/кг (400 ЕД) 16 U/kg (400 U)			
Терапия НК + ВК, GMFCS I–III (вновь включённые пациенты) Therapy of the LL + UL, GMFCS I–III (newly included patients)					
Приводящая установка бедра или сгибательная установка коленного сустава Hip adduction or knee flexion	Эквинусная установка стопы Pes equinus	ВК UL	Эквинусная установка стопы Pes equinus		ВК UL
			левая left	правая right	
8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	4 ЕД/кг (100 ЕД) 4 U/kg (100 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	4 ЕД/кг (100 ЕД) 4 U/kg (100 U)
20 ЕД/кг (500 ЕД) 20 U/kg (500 U)			20 ЕД/кг (500 ЕД) 20 U/kg (500 U)		
Терапия НК + ВК, GMFCS IV–V (вновь включённые пациенты) Therapy of the LL + UL, GMFCS IV–V (newly included patients)					
Приводящая установка бедра или сгибательная установка коленного сустава Hip adduction or knee flexion	Эквинусная установка стопы Pes equinus	ВК UL	Не допускалось из-за ограничений дозы Not allowed due to dose restrictions		
4 ЕД/кг (100 ЕД) 4 U/kg (100 U)	8 ЕД/кг (200 ЕД) 8 U/kg (200 U)	4 ЕД/кг (100 ЕД) 4 U/kg (100 U)			
16 ЕД/кг (400 ЕД) 16 U/kg (400 U)					

Note. LL — lower limb, UL — upper limb.

чение НК и ВК получили 104 пациента, из них 56 детей были с гемипаретической формой ДЦП.

Показано значимое достоверное ($p < 0,001$) стойкое уменьшение мышечного тонуса мышц-сгибателей стопы через 4 нед, оцениваемое по шкале Эшворта после каждого из 4 повторных циклов инъекций. Аналогичные изменения в виде достоверного ($p < 0,001$) снижения спастичности были получены для других мышц НК, в несколько большей степени для приводящих мышц бедра, чем для мышц-сгибателей коленного сустава. При оценке мышц ВК, формирующих основные патологические паттерны (сгибание в локтевом суставе, сгибание пальцев кисти, пронация предплечья, приведение первого пальца кисти, сгибание запястья), также обнаружено достоверное ($p < 0,001$) снижение спастичности после каждого инъекционного цикла (рис. 3).

При оценке результатов 6 повторных циклов инъекций (при сопоставлении данных исследований TIM и TIMO) отмечено, что каждая повторная инъекция

ИБТА приводит к ещё большему снижению мышечного тонуса. Это особенно наглядно продемонстрировано для мышц сгибателей стопы (рис. 4) и мышц, приводящих бедро.

Оценка результатов по шкале общего впечатления об изменениях спастичности сгибателей стопы, а также спастичности других мышц-мишеней НК и ВК выявила значимое улучшение при тестировании через 4 нед после каждого из 4 циклов инъекций ИБТА. Наблюдалось хорошее соответствие данных по шкале общего впечатления об изменениях спастичности, полученных от исследователей, родителей/лиц, осуществляющих уход, и самих пациентов, хотя только треть из них смогла предоставить данные о себе. В соответствии с полученными результатами от исследователей улучшение при тестировании спастичности мышц-сгибателей стопы было отмечено более чем у 90% пациентов после каждого цикла инъекций.

Дополнительная оценка с применением шкалы GMFM-66 показала улучшение по сравнению с фо-

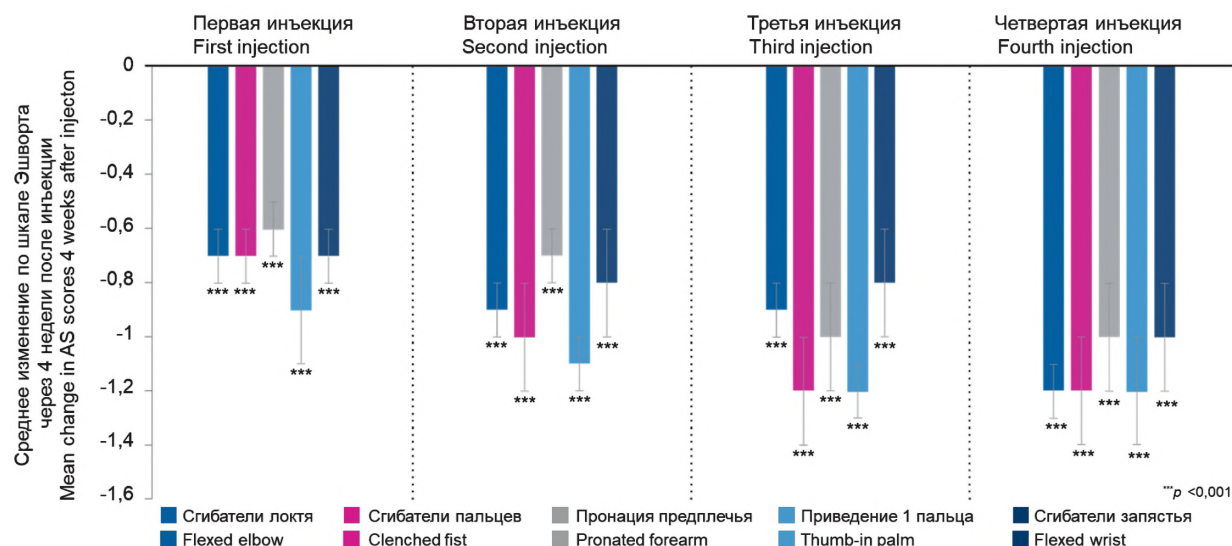


Рис. 3. Изменение по шкале Эшворта при лечении спастичности мышц ВК во время 4 инъекционных циклов в исследовании TIMO.

Fig. 3. Ashworth scale changes in the treatment of upper limb muscle spasticity during four injection cycles in the TIMO study.

AS — Ashworth scale.

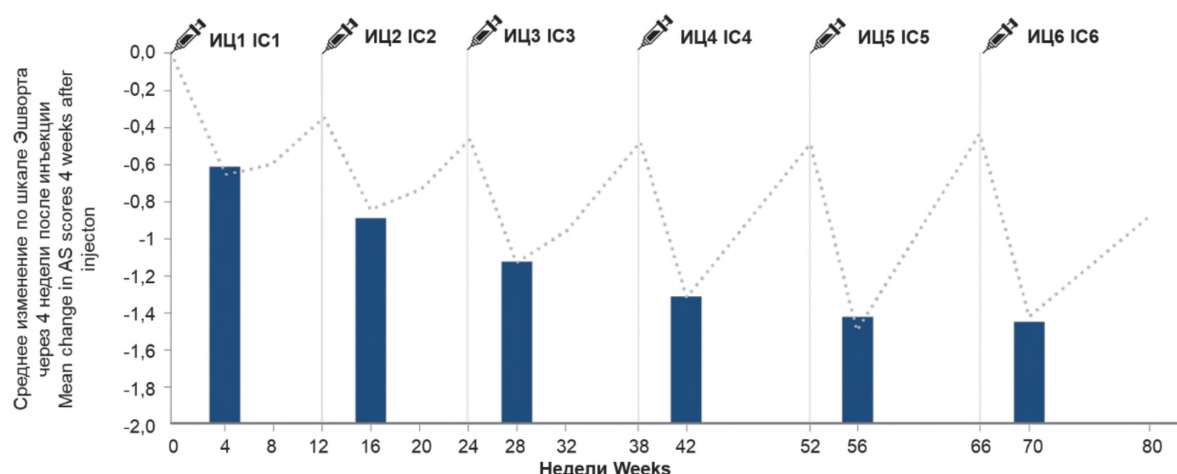


Рис. 4. Средние изменения по шкале Эшворта через 4 нед после каждого инъекционного цикла по сравнению с исходным значением мышц-сгибателей стопы (объединённые данные исследований TIM и TIMO).

ИЦ — инъекционный цикл.

Fig. 4. Average changes on the Ashworth scale four weeks after each injection cycle compared with the initial value of the flexor muscles of the foot (combined data from the TIM and TIMO studies).

IC — injection cycle; AS — Ashworth scale.

новым показателем ($53,9 \pm 18,9$ балла) на $1,5 \pm 3,2$, $2,6 \pm 4,0$ и $3,8 \pm 5,1$ балла в начале 2, 3 и 4-го инъекционных циклов соответственно, и на $4,8 \pm 5,9$ балла при завершающем визите исследования TIMO, что указывает на увеличение двигательных функций у детей при долгосрочном применении ИБТА при ДЦП.

Исследование XARA (IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy)

Проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование XARA проведено

в параллельных группах с открытым периодом продолжения [9]. Основной целью исследования XARA была оценка эффективности и безопасности ИБТА при лечении спастичности мышц ВК у детей с ДЦП ($n = 350$).

Исследование состояло из 2 периодов. Основной период включал двойную слепую фазу (1 инъекционный цикл) в 3 параллельных группах с применением разных общих доз ИБТА. Второй период исследования представлял дополнительную открытую фазу, которая включала ещё 3 повторных инъекционных цикла (рис. 5).

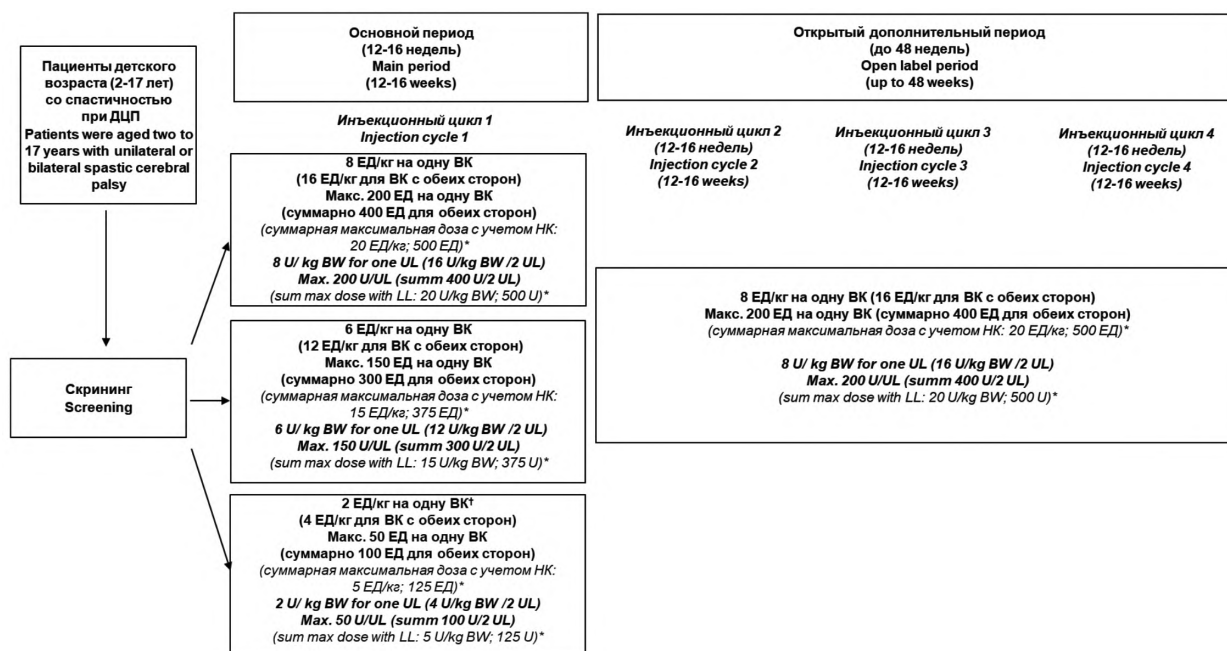


Рис. 5. Схема исследования XARA.

Fig. 5. IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy (XARA) study scheme.

Расчёт доз ИБТА в основном периоде осуществлялся следующим образом:

1) группа с максимальной дозой — 8 ЕД/кг массы тела на одну ВК, но не более 200 ЕД — суммарно 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД, если необходимо лечение для обеих рук);

2) группа с меньшей дозой — 6 ЕД/кг массы тела на одну ВК, но не более 150 ЕД — суммарно 12 ЕД/кг массы тела или 300 ЕД, если необходимо лечение для обеих рук;

3) группа с низкой дозой — 2 ЕД/кг массы тела на одну ВК, но не более 50 ЕД — суммарно 2 ЕД/кг массы тела или 100 ЕД, если необходимо лечение для обеих рук.

Пациенты также могли пройти лечение спастичности НК при наличии клинической необходимости. Для этого применялись разные дозы в зависимости от терапевтической группы: с максимальной дозой — 4 ЕД/кг массы тела или 100 ЕД, с меньшей дозой — 3 ЕД/кг массы тела или 75 ЕД, с низкой дозой — 1 ЕД/кг массы тела или 25 ЕД. Таким образом максимальная общая доза на процедуру с учётом НК составляла 20 ЕД/кг массы тела (но не выше 500 ЕД), 15 ЕД/кг массы тела (но не выше 375 ЕД), 5 ЕД/кг массы тела (но не выше 125 ЕД) для пациентов из группы с максимальной дозой, пациентов из группы с меньшей дозой и пациентов из группы с низкой дозой соответственно. После двойной слепой фазы пациенты продолжали лечение в открытой фазе, которая включала ещё 3 инъекционных цикла, в общей дозе 8 ЕД/кг массы тела на одну ВК,

но не более 200 ЕД — суммарно 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД для обеих рук. Максимальная общая доза с учётом инъекций в мышцы НК не превышала 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД и применялась только у пациентов с I–III уровнями по GMFCS. Детальный расчёт доз ИБТА на процедуру инъекций в зависимости от выраженности двигательных нарушений, паттернов спастичности и числа инъецируемых мышечных групп представлен в табл. 3.

Эффективность лечения ИБТА основывалась на оценке изменений шкалы Эшворта через 4 нед после выполнения инъекций в двойной слепой фазе по сравнению с исходными значениями для основных паттернов спастичности ВК (сгибательной установке локтевого сустава и сгибательной установке запястья) и на оценке по шкале общего впечатления об изменениях спастичности также через 4 нед после выполнения инъекций в двойной слепой фазе.

Средний возраст пациентов в исследовании XARA составил $7,3 \pm 4,4$ года, средняя оценка по шкале Эшворта — $2,60 \pm 0,53$ балла. Большинство (83,4%) пациентов получало одновременное лечение в ВК и НК. Детей, которые до данного исследования уже проходили ботулинотерапию, было менее половины (43,4%).

В основном периоде (двойной слепой фазе) у пациентов всех групп лечения достигнуто клинически значимое достоверное ($p < 0,0001$) снижение мышечного тонуса через 4 нед после выполнения инъекций для основных паттернов спастичности ВК. Изменения были более значительными ($p = 0,017$) в группе введения высокой дозы ИБТА (8 ЕД/кг массы тела), чем в группе

Таблица 3. Дозы ИБТА для мышц-мишеней НК и ВК в исследовании XARA

Table 3. Doses of IncobotulotoxinA for the target muscles of the lower and upper extremities in the XARA study

Клинический паттерн Clinical pattern	Доза на паттерн Dose per pattern	Максимальная доза Maximum dose	
		на конечность per limb	общая total
А. Лечение ВК с одной стороны или с обеих (GMFCS I–V) A. Uni- or bilateral UL treatment only (GMFCS I–V)			
Основной: сгибание в локтевом суставе и/или сгибание в запястье Main: flexed elbow and/or flexed wrist	4 ЕД/кг (≤ 100 ЕД) 2 ЕД/кг (≤ 50 ЕД) 4 U/kg (≤ 100 U) 2 U/kg (≤ 50 U)	8 ЕД/кг или 200 ЕД на одну ВК 8 U/kg or 200 U per UL	16 ЕД/кг или 400 ЕД 16 U/kg or 400 U
Дополнительный: сгибание пальцев кисти, приведение первого пальца кисти и/или пронация предплечья Other: clenched fist, thumb in palm and/or pronated forearm	Оставшаяся доза до 8 ЕД/кг или до 200 ЕД на ВК Remaining dose up to 8 U/kg or 200 U per UL		
В. Лечение ВК с одной стороны + НК с одной стороны (GMFCS I–V) B. Unilateral UL and unilateral LL treatment (GMFCS I–V)			
Основной: сгибание в локтевом суставе и/или сгибание в запястье Main: flexed elbow and/or flexed wrist	4 ЕД/кг (≤ 100 ЕД) 2 ЕД/кг (≤ 50 ЕД) 4 U/kg (≤ 100 U) 2 U/kg (≤ 50 U)	8 ЕД/кг или 200 ЕД 8 U/kg or 200 U	16 ЕД/кг или 400 ЕД 16 U/kg or 400 U
Дополнительный: сгибание пальцев кисти, приведение первого пальца кисти и/или пронация предплечья Other: clenched fist, thumb in palm and/or pronated forearm	Оставшаяся доза до 8 ЕД/кг или до 200 ЕД на ВК Remaining dose up to 8 U/kg or 200 U per UL		
Дополнительный: эквинусная установка стопы, сгибательная установка коленного сустава, приводящая установка бедра, гиперэкстензия первого пальца стопы Other: pes equinus, flexed knee, adducted thigh, and extended great toe		8 ЕД/кг или 200 ЕД на одну НК 8 U/kg or 200 U per single LL	
С. Лечение ВК с одной стороны + НК с обеих сторон (GMFCS I–III) C. Unilateral UL and bilateral LL treatment (GMFCS I–III)			
Основной: сгибание в локтевом суставе и/или сгибание в запястье Main: flexed elbow and/or flexed wrist	4 ЕД/кг (≤ 100 ЕД) 2 ЕД/кг (≤ 50 ЕД) 4 U/kg (≤ 100 U) 2 U/kg (≤ 50 U)	8 ЕД/кг или 200 ЕД 8 U/kg or 200 U	20 ЕД/кг или 500 ЕД 20 U/kg or 500 U
Дополнительный: сгибание пальцев кисти, приведение первого пальца кисти и/или пронация предплечья Other: clenched fist, thumb in palm and/or pronated forearm	Оставшаяся доза до 8 ЕД/кг или до 200 ЕД на ВК Remaining dose up to 8 U/kg or 200 U per UL		
Дополнительный: эквинусная установка стопы, сгибательная установка коленного сустава, приводящая установка бедра, гиперэкстензия первого пальца стопы Other: pes equinus, flexed knee, adducted thigh, and extended great toe		12 ЕД/кг или 300 ЕД на обе НК 12 U/kg or 300 U for both LLs	
D. Лечение ВК с одной стороны + НК с обеих сторон (GMFCS IV–V) D. Unilateral UL and bilateral LL treatment (GMFCS IV–V)			
Основной: сгибание в локтевом суставе и/или сгибание в запястье Main: flexed elbow and/or flexed wrist	4 ЕД/кг (≤ 100 ЕД) 2 ЕД/кг (≤ 50 ЕД) 4 U/kg (≤ 100 U) 2 U/kg (≤ 50 U)	8 ЕД/кг или 200 ЕД 8 U/kg or 200 U	16 ЕД/кг или 400 ЕД 16 U/kg or 400 U
Дополнительный: сгибание пальцев кисти, приведение первого пальца кисти и/или пронация предплечья Other: clenched fist, thumb in palm and/or pronated forearm	Оставшаяся доза до 8 ЕД/кг или до 200 ЕД на ВК Remaining dose up to 8 U/kg or 200 U per UL		
Дополнительный: эквинусная установка стопы, сгибательная установка коленного сустава, приводящая установка бедра, гиперэкстензия первого пальца стопы Other: pes equinus, flexed knee, adducted thigh, and extended great toe		8 ЕД/кг или 200 ЕД на обе НК 8 U/kg or 200 U for both LLs	

Продолжение табл. 3 см. на стр. 167.

Клинический паттерн Clinical pattern	Доза на паттерн Dose per pattern	Максимальная доза Maximum dose	
		на конечность per limb	общая total
Е. Лечение ВК с обеих сторон + НК с обеих сторон (GMFCS I–III) E. Bilateral UL and bilateral LL treatment (GMFCS I–III)			
Основной: сгибание в локтевом суставе и/или сгибание в запястье Main: flexed elbow and/or flexed wrist	4 ЕД/кг (≤ 100 ЕД) 2 ЕД/кг (≤ 50 ЕД) 4 U/kg (≤100 U) 2 U/kg (≤50 U)	8 ЕД/кг или 200 ЕД на одну ВК 8 U/kg or 200 U per single UL	20 ЕД/кг или 500 ЕД 20 U/kg or 500 U
Дополнительный: сгибание пальцев кисти, приведение первого пальца кисти и/или пронация предплечья Other: clenched fist, thumb in palm and/or pronated forearm	Оставшаяся доза до 8 ЕД/кг или до 200 ЕД на ВК Remaining dose up to 8 U/kg or 200 U per UL		
Дополнительный: эквинусная установка стопы, сгибательная установка коленного сустава, приводящая установка бедра, гиперэкстензия первого пальца стопы Other: pes equinus, flexed knee, adducted thigh, and extended great toe		4 ЕД/кг или 100 ЕД на обе НК 4 U/kg or 100 U for both LLs	

Note. UL — upper limb; LL — lower limb.

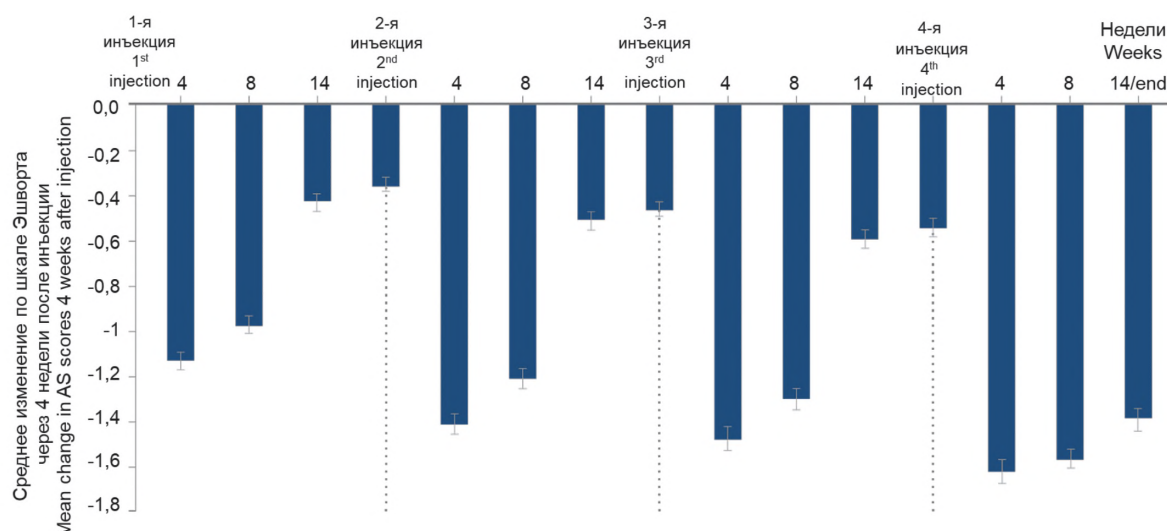


Рис. 6. Изменение по шкале Эшворта при лечении спастичности мышц-сгибателей локтевого сустава во время 4 инъекционных циклов (основной и открытый периоды) исследования XARA (в основном периоде представлены объединённые данные по всем 3 группам с разными дозами).

Fig. 6. Ashworth scale changes in the treatment of elbow flexor muscles spasticity during four injection cycles (main and open periods) of the XARA study (combined data for all three groups with different doses are presented in the main period).

AS — Ashworth scale.

введения низкой дозы (2 ЕД/кг массы тела). Большая доля пациентов во всех 3 группах лечения в основном периоде была классифицирована как «отвечающая на лечение», т.к. они имели значимое улучшение в виде снижения спастичности как минимум на 1 балл по шкале Эшворта по сравнению с исходным уровнем к 4-й неделе после инъекций — 85,5, 75,9 и 70,6% пациентов в группах с высокой дозой (8 ЕД/кг), меньшей (6 ЕД/кг) и низкой (2 ЕД/кг) дозами соответственно.

В открытой фазе после каждой инъекции также выявлено значимое снижение мышечного тонуса при любом паттерне спастичности ВК. Эта динамика была устойчивой и сохранялась на протяжении всех 3 по-

вторных циклов инъекций. По некоторым паттернам спастичности (сгибание в локтевом суставе, сгибание в лучезапястном суставе, приведение первого пальца кисти) было обнаружено, что каждая повторная инъекция ИБТА приводит к ещё большему снижению мышечного тонуса при оценке по шкале Эшворта по сравнению с результатами в группе введения высокой дозы (8 ЕД/кг массы тела) в двойной слепой фазе (рис. 6, 7).

Для всех групп лечения на 4-й неделе после выполнения инъекций в основном периоде было показано значимое клиническое улучшение по шкале общего впечатления об изменениях спастичности мышц ВК по как оценке исследователя, так и родителей/лиц,

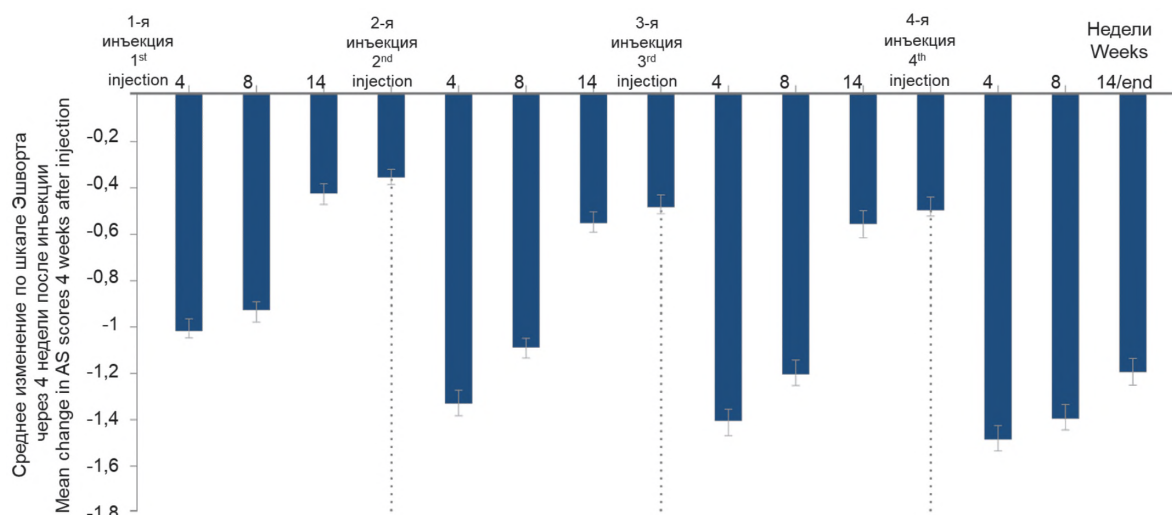


Рис. 7. Изменение по шкале Эшворта при лечении спастичности мышц-сгибателей запястья во время 4 инъекционных циклов (основной и открытый периоды) исследования XARA (в основном периоде представлены объединенные данные по всем 3 группам с разными дозами).

Fig. 7. Ashworth scale changes in the treatment of wrist flexor muscles spasticity during four injection cycles (main and open periods) of the XARA study (combined data for all three groups with different doses are presented in the main period).

AS — Ashworth scale.

осуществляющих уход, и самого пациента. Улучшения сохранялись на 4-й неделе каждого цикла лечения в открытом периоде. Средние показатели по шкале общего впечатления об изменениях спастичности на 4-й неделе 3-го цикла в открытом периоде при оценке исследователя, ребёнка и родителя составили $2,0 \pm 0,7$, $2,1 \pm 0,7$, и $1,9 \pm 0,7$ балла соответственно для ВК и $1,8 \pm 0,7$, $2,0 \pm 0,6$, и $1,8 \pm 0,8$ балла соответственно для НК.

Результаты международных рандомизированных клинических исследований TIM, TIMO и XARA подтвердили высокую эффективность ИБТА при использовании многоуровневого подхода в лечении спастичности НК и ВК у детей и подростков с ДЦП, что отражает реальные клинические потребности большого числа детей со спастическими формами заболевания. Предоставленные данные лонгитудинальных наблюдений показали дополнительные доказательства сохранения устойчивого эффекта на терапию ИБТА, что позволяет его применять при необходимости длительного проведения антиспастического лечения.

Безопасность инкоботулоксина А при детском церебральном параличе

Клиническая безопасность ксеомина при ДЦП впервые была оценена в рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании E. Carrago и соавт. [13]. Профиль безопасности ИБТА сравнивали с препаратом ботокс (онаботулоксин А) на примере лечения эквинусной установки стопы у 35 пациентов с ДЦП (18 детей с гемипаретической формой ДЦП и 17 детей со спастической диплегией). Доза для икроножной мышцы для обоих препаратов составляла 5 ЕД/кг массы тела. Результаты исследования показали одинаковый

профиль безопасности для исследованных препаратов БТА, а нежелательные явления (НЯ) были лёгкой или умеренной степени тяжести, купировались самостоятельно и специального лечения не требовали.

На изучение профиля безопасности было направлено и ретроспективное открытое исследование с повторными инъекциями ИБТА достаточно большой группе пациентов с ДЦП (69 детей, средний возраст $8,3 \pm 4,0$ года) [14]. В исследование были включены дети с оценками I–V по GMFCS. Среднее число процедур инъекций составило $2,8 \pm 1,5$ (максимально 6); при этом средний интервал между инъекциями был $6,0 \pm 1,7$ мес. Применялся многоуровневый подход при ботулинотерапии, т.е. число инъецируемых мышц за одну процедуру колебалось от $2,4 \pm 1,2$ при 1-м цикле до $4,2 \pm 1,9$ при 6-м цикле инъекций. При этом средняя общая доза ИБТА изменялась от $191,7 \pm 126,2$ ЕД при 1-м цикле до $368,0 \pm 170,0$ ЕД при 6-м цикле инъекций (или от $8,5 \pm 5,4$ до $9,9 \pm 5,5$ ЕД кг/массы тела). Наиболее часто инъекции выполняли в следующие мышцы-мишени НК: икроножные (68,1%), группа сгибателей голени (47,8%), длинная приводящая мышца бедра (42%). НЯ наблюдались в 37,5% инъекций, наиболее часто — боль в месте инъекций. Только мышечная слабость и повышение температуры рассматривались как НЯ, связанные с лечением. В целом, по мнению авторов, лечение инъекциями ИБТА было оценено как хорошо переносимое [14].

В исследовании TIM отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости во всех группах исследования при применении разных общих доз ИБТА на протяжении 2 циклов инъекций в двойной слепой фазе — отсутствие новых или непредвиден-

ных проблем, связанных с безопасностью; не выявлено ни одного серьёзного НЯ, связанного с лечением; только у 1 пациента развитие НЯ привело к выбыванию из исследования; не отмечено случаев вторичного отсутствия ответа из-за образования нейтрализующих антител [8].

В исследовании ТИМО также продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и переносимости на протяжении 4 повторных циклов инъекций [10]. Во всех 4 циклах инъекций у 109 (29,5%) пациентов отмечались какие-либо НЯ, причём только у 10 (2,7%) из них НЯ рассматривались как связанные с лечением. Доля пациентов, у которых наблюдались НЯ, была примерно одинакова как среди тех, кто перешёл из исследования ТИМ (31,5%), так и среди заново рекрутированных (28,5%). В целом НЯ были лёгкой или умеренной интенсивности более чем у 95% пациентов. Только в 1 случае тяжёлое НЯ было рассмотрено исследователем как связанное с лечением — у 1 пациента с эпилепсией в анамнезе наблюдались судороги. Развитие этого НЯ привело к выбыванию из исследования. Ни у одного пациента, которым ранее не применяли препараты БТА, не выявлено нейтрализующих антител после лечения ИБТА, и ни у одного пациента не было вторичного отсутствия эффекта на лечение из-за нейтрализующих антител.

В исследовании ХАРА лечение ИБТА хорошо переносилось при всех используемых дозах, во всех циклах лечения и у пациентов с разными двигательными возможностями [9]. Во время основного периода у 76 (21,7%) из 350 пациентов наблюдались НЯ. Частота НЯ не зависела от дозы препарата. Большинство НЯ были лёгкой или умеренной интенсивности. НЯ у 3 пациентов были оценены как связанные с лечением и были представлены зудящей сыпью, дерматитом и болью в конечности, все эти НЯ имели умеренную интенсивность и прошли самостоятельно. Во время открытого периода НЯ наблюдались у 114 (34,4%) из 331 пациента, и их частота не нарастала с увеличением циклов лечения. НЯ, оценённые как связанные с лечением, отмечены у 5 пациентов (лёгкая мышечная гипотония, умеренно выраженный птоз век, лёгкая дисфагия, гриппоподобный синдром, умеренная боль в конечности). Отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости при одно- и двустороннем лечении даже у пациентов с суммарной дозой до 20 ЕД/кг массы тела (500 ЕД). Ни у одного из пациентов, не получавших до исследования ХАРА лечения другими БТА, нейтрализующие антитела не выявлены. Также ни у одного из пациентов не наблюдалось снижения эффективности лечения и развития вторичной резистентности при лечении ИБТА.

Проведён специальный анализ безопасности и иммуногенности ИБТА по результатам международных рандомизированных клинических исследований, который включал 907 пациентов детского возраста со спастичностью [15]. Лечение ИБТА ассоциирова-

но с низким количеством НЯ (табл. 4). Частота НЯ на 1 инъекционный цикл составила менее 22%, к тому же отмечалась тенденция к уменьшению НЯ при последующих введениях. НЯ, связанные с терапией, наблюдались редко — менее 2% случаев на инъекционный цикл. В 5-м и 6-м инъекционных циклах не наблюдалось НЯ, связанных с терапией (общие данные исследований ТИМ и ТИМО). При терапии ИБТА

Таблица 4. Представленность НЯ при лечении спастичности ИБТА в детском возрасте (n = 907) [15]

Table 4. Representation of adverse events in the treatment of spasticity with incobotulinum A in childhood (n = 907) [15]

Наиболее распространённые НЯ The most common adverse events	% пациентов % of patients
Назофарингит Nasopharyngitis	8.7
Бронхит Bronchitis	4.6
Инфекции верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infections	3.9
Фарингит Pharyngitis	3.6
Респираторная вирусная инфекция RVI	2.8
Лихорадка Fever	2.8
Боль в конечности Pain in extremity	2.1%
Наиболее распространённые НЯ, связанные с терапией The most common treatment-related adverse events	% пациентов (n) % of patients (n)
Мышечная слабость Muscular weakness	0.7% (6)
Боль в конечности Pain in extremity	0.4% (4)
Миофасциальный болевой синдром Myofascial pain syndrome	0.2% (2)
Боль в месте введения Injection site pain	0.6% (5)
Эритема в месте введения Injection site erythema	0.3% (3)
Гриппоподобный синдром Influenza-like illness	0.2% (2)
Подъём температуры Pyrexia	0.2% (2)
НЯ, представляющие особый интерес Adverse events of special interest	% пациентов (n) % of patients (n)
Мышечная слабость Muscular weakness	0.7% (6)
Диспноэ Dyspnea	0.3% (3)
Запор Constipation	0.3% (3)
Дисфагия Dysphagia	0.3% (3)

ни у одного пациента, не получавшего до включения в исследования терапию БТА, не зафиксировано наличие нейтрализующих антител или развитие вторичной резистентности.

Заключение

Данные представленных международных рандомизированных клинических исследований ИБТА в лечении спастичности у детей показывают высокую эффективность и стойкий стабильный терапевтический результат даже при длительном применении. Отсутствует снижение ответа на лечение при повторных инъекциях, и, напротив, отмечается усиление антиспастического действия и увеличение двигательных возможностей пациентов. Продemonстрирована хорошая переносимость терапии (84,1% пациентов завершили полностью все визиты в целом по 3 исследованиям — ТИМ, ТИМО и ХАРА) и её безопасность (частота развития НЯ, связанных с терапией, наблюдалась менее чем в 2% случаев). Лечение ИБТА характеризуется отсутствием значимого иммунологического ответа — ксеомин в качестве стартовой терапии обеспечивает стабильный эффект без угасания, связанного с развитием нейтрализующих антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hareb F., Bertoni C.M., Rosello O., Rampal V., Solla F. Botulinum toxin in children with cerebral palsy: an update. *Neuropediatrics*. 2020; 51(1): 1–5. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694988>
2. Bonikowski M., Sławek J. Safety and efficacy of botulinum toxin type A preparations in cerebral palsy — an evidence-based review. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2021; 55(2): 158–64. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0032>
3. Multani I., Manji J., Hastings-Ison T., Khot A., Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr. Drugs*. 2019; 21(4): 261–81. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>
4. Delgado M.R., Tilton A., Carranza-Del Río J., Dursun N., Bonikowski M., Aydin R., et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2021; 63(5): 592–600. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14733>
5. Berweck S., Bonikowski M., Kim H., Althaus M., Flatau-Baqué B., Mueller D., et al. Placebo-controlled clinical trial of IncobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021; 97(14): e1425–36. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012573>
6. Novak I., Morgan C., Fahey M., Finch-Edmondson M., Galea C., Hines A., et al. State of the evidence traffic lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020; 20(2): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
7. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И., Каримова Х.М., Кузенкова Л.М., Мамедьяров А.М. и др. Эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А при лечении детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 117(11): 44–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121106>
8. Heinen F., Kaňovský P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2021; 14(2): 183–97. <https://doi.org/10.3233/PRM-210040>
9. Dabrowski E., Chambers H.G., Gaebler-Spira D., Banach M.,

- Kaňovský P., Dersch H., et al. IncobotulinumtoxinA efficacy/safety in upper-limb spasticity in pediatric cerebral palsy: randomized controlled trial. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014>
10. Kaňovský P., Heinen F., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., et al. Safety and efficacy of repeat long-term IncobotulinumtoxinA treatment for lower limb or combined upper/lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2022; 15(1): 113–27. <https://doi.org/10.3233/PRM-210041>
 11. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner*. 1964; 192: 540–2.
 12. Alotaibi M., Long T., Kennedy E., Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): A literature review. *Disabil. Rehabil.* 2014; 36(8): 617–27. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.805820>
 13. Carraro E., Trevisi E., Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin®] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016; 20(4): 532–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.008>
 14. Leon-Valenzuela A., Palacios J.S., Del Pino Algarrada R. IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy — a retrospective case series focusing on dosing and tolerability. *BMC Neurol.* 2020; 20(1): 126. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01702-7>
 15. Berweck S., Banach M., Gaebler-Spira D., Chambers H.G., Schroeder A.S., Geister T.L., et al. Safety profile and lack of immunogenicity of IncobotulinumtoxinA in pediatric spasticity and sialorrhea: a pooled analysis. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(9): 585. <https://doi.org/10.3390/toxins14090585>

REFERENCES

1. Hareb F., Bertoni C.M., Rosello O., Rampal V., Solla F. Botulinum toxin in children with cerebral palsy: an update. *Neuropediatrics*. 2020; 51(1): 1–5. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694988>
2. Bonikowski M., Sławek J. Safety and efficacy of botulinum toxin type A preparations in cerebral palsy — an evidence-based review. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2021; 55(2): 158–64. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0032>
3. Multani I., Manji J., Hastings-Ison T., Khot A., Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr. Drugs*. 2019; 21(4): 261–81. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>
4. Delgado M.R., Tilton A., Carranza-Del Río J., Dursun N., Bonikowski M., Aydin R., et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2021; 63(5): 592–600. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14733>
5. Berweck S., Bonikowski M., Kim H., Althaus M., Flatau-Baqué B., Mueller D., et al. Placebo-controlled clinical trial of IncobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021; 97(14): e1425–36. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012573>
6. Novak I., Morgan C., Fahey M., Finch-Edmondson M., Galea C., Hines A., et al. State of the evidence traffic lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020; 20(2): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
7. Kurenkov A.L., Klochova O.A., Bursagova B.I., Karimova Kh.M., Kuzenkova L.M., Mamed'yarov A.M., et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (IncobotulinumtoxinA) in the treatment of patients with cerebral palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2017; 117(11): 44–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121106> (in Russian)
8. Heinen F., Kaňovský P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2021; 14(2): 183–97. <https://doi.org/10.3233/PRM-210040>

9. Dabrowski E., Chambers H.G., Gaebler-Spira D., Banach M., Kaňovský P., Dersch H., et al. IncobotulinumtoxinA efficacy/safety in upper-limb spasticity in pediatric cerebral palsy: randomized controlled trial. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014>
10. Kaňovský P., Heinen F., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., et al. Safety and efficacy of repeat long-term IncobotulinumtoxinA treatment for lower limb or combined upper/lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2022; 15(1): 113–27. <https://doi.org/10.3233/PRM-210041>
11. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner.* 1964; 192: 540–2.
12. Alotaibi M., Long T., Kennedy E., Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): A literature review. *Disabil. Rehabil.* 2014; 36(8): 617–27. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.805820>
13. Carraro E., Trevisi E., Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin®] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016; 20(4): 532–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.008>
14. Leon-Valenzuela A., Palacios J.S., Del Pino Algarrada R. IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy – a retrospective case series focusing on dosing and tolerability. *BMC Neurol.* 2020; 20(1): 126. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01702-7>
15. Berweck S., Banach M., Gaebler-Spira D., Chambers H.G., Schroeder A.S., Geister T.L., et al. Safety profile and lack of immunogenicity of IncobotulinumtoxinA in pediatric spasticity and sialorrhea: a pooled analysis. *Toxins (Basel).* 2022; 14(9): 585. <https://doi.org/10.3390/toxins14090585>