
Botulino toksino veiksmingumas ir saugumas gydant idiopatinę kaklinę distoniją

A. Klimašauskienė*

V. Budrys*

V. Keris**

I. Supe***

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras*

***„Gailezers“ klinikinės ligoninės Neurochirurgijos skyrius, Ryga*

****P. Stradins klinikinė universitetinė ligoninė, Ryga*

Santrauka. *Tikslas.* Įvertinti Dysport® 500 VV efektyvumą ir saugumą gydant kaklinę distoniją.

Pacientai ir tyrimo metodai. Atliktas IV fazės atviras, daugiacentris, nelyginamasis, perspektyvinis klinikinis tyrimas. Įtraukti asmenys, sergantys vidutinio sunkumo (Tsui skalė – 9 balai) kakline distonija. Pacientams skirta viena Dysport 500 VV injekcija į raumenis. Ji paskirstyta tarp dviejų trijų labiausiai aktyvių kaklo raumenų, priklausomai nuo klinikinių simptomų. Į kiekvieną raumenį injekcijos leistos dviejose vietose. Tirti pačios distonijos išreikštumo pokyčiai, taip pat skausmo, rijimo sutrikimo ir bendros savijautos pokyčiai, gydymo efektyvumas ir saugumas per 12 savaičių nuo vaisto suleidimo. Pacientas apžiūrėtas vaisto suleidimo dieną, po 2, 4, 8 ir 12 savaičių. Kiekvieno apsilankymo metu fiksuoti pašaliniai reiškiniai.

Rezultatai. Į tyrimą įtraukta 20 pacientų: 10 pacientų atrinkta Vilniaus universiteto ligoninėje „Santariškių klinikos“ (Lietuva), po 5 – dviejuose Latvijos centruose 2002–2003 metais. Įtraukimo metu mūsų pacientų distonija pagal sunkumą buvo nuo 10 iki 19 balų (vidutiniškai 12,9±3,1 balo) pagal Tsui skalę. Distonijos simptomai pagal šią skalę statistškai patikimai ($p=0,00001$) sumažėjo po 4 savaičių ir gydymo efektas tęsėsi per visas 12-ka stebėjimo savaičių, tačiau pabaigoje simptomai vėl nežymiai pradėjo ryškėti, bet statistškai patikimo skirtumo tarp 8 ir 12 stebėjimo savaičių nebuvo ($p=0,6$). Kaklo, pečių skausmas, susijęs su distonija, daugumai pacientų (60%) visai išnyko po 4 savaičių. 10 iš 20 pacientų (50%) pranešė apie pašalinį gydymo poveikį. Visi pašaliniai reiškiniai, pastebėti per pirmą savaitę nuo vaisto suleidimo, truko vidutiniškai apie 3 paras ir nesukėlė didesnių problemų ligoniams. Vertinant bendros savijautos pokyčius, 17-kai (85%) gydytų pacientų distonijos sukeliama simptomai palengvėjo daugiau negu dvigubai, o likusiems 3 (15%) efektas buvo, bet nežymus. Gydytojai vaistą vertino kaip absoliučiai saugų 19-kai pacientų (95%).

Išvados. Dysport 500 VV injekcijos į raumenis – labai efektyvus spastinės kreivakaklystės gydymo metodas. Atsižvelgiant į pašalinius reiškinius, gydymas Dysport 500 VV yra saugus.

Raktažodžiai: spastinė kreivakaklystė, botulizmo toksinas, Dysport

Neurologijos seminarai 2004; 2(20): 40–44

ĮVADAS

Intoksikacijos maisto produktais, sukeliančios botulizmo simptomus, žinomos nuo antikos laikų. Pirmą kartą botulizmą sukianti bakterija *Clostridium botulinum* išskirta Van Ermengen'o daugiau kaip prieš 100 metų [1]. Kaip galimas biologinis ginklas botulizmo toksinas tirtas ir pagamintas Jungtinėse Amerikos Valstijose Antrojo pasaulinio karo metu. Šiuo metu raumenis paralyžiuojanti medžiaga plačiai naudojama gydymo ir kosmetiniais tikslais. JAV botulizmo toksino injekcijoms kosmetologijoje kasmet išleidžiama 300 milijonų dolerių [2]. Nuo 1989 m. A tipo botulizmo toksinas leistas naudoti blefarospazmui ir žvairumui gydyti, vėliau – kaklinei distonijai ir cerebriniam paralyžiui. Šio

medikamento vartojimo sričių greitai daugėja. Suleistas į raumenis botulizmo toksinas sumažina padidėjusį raumenų įsitempimą, sukeldamas cheminę raumens denervaciją ir galimai slopindamas raumenų verpsčių aktyvumą [3]. Spastinė kreivakaklystė – tarp suaugusiųjų dažniausia lokalioji distonija, kuriai gydyti pasiūlyti įvairūs peroraliniai medikamentai didesniu efektyvumu nepasizymėjo [4]. Dėl mažai veiksmingo gydymo spastinė kreivakaklystė, nors ir būdama gyvybei nepavojinga būklė, labai pablogina gyvenimo kokybę, sergantieji dažnai skundžiasi depresija [5]. Botulizmo toksinas tapo pirmuoju tikrai efektyviu idiopatinės kaklinės distonijos gydymo vaistu. Kadangi jo preparatai dėl didelės kainos kol kas mūsų šalyje gydymui dar mažai naudojami, buvo suplanuotas šis klinikinis tyrimas.

Adresas:

A. Klimašauskienė
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, 80661 Vilnius
Tel. (8-611) 53077; faksas: (8-5) 2365 165

TYRIMO TIKSLAS

Įvertinti botulino toksino (Dysport 500 VV) efektyvumą ir saugumą gydant idiopatinę kaklinę distoniją.

PACIENTAI IR TYRIMO METODAI

Vertinant botulino toksino veiksmingumą ir jo toleravimą, gydant idiopatinę kaklinę distoniją, atliktas IV fazės atviras, daugiacentris, nelyginamasis, perspektyvinis kliniškinis tyrimas. Injektuota 500 VV *Dysport* (gamintojas Ipsen Ltd., Berkšyras, D. Britanija). Įtraukti asmenys, sergantys vidutinio sunkumo (Tsui skalė – 9 balai) nekomplikuota kakline distonija, taip pat pacientai, kuriems ši diagnozė nustatyta pirmą kartą.

Atmetimo kriterijai:

- komplikauta distonija, kuriai gydyti reikalingas tyrimas atliekant elektromiografiją;
- jei distoninis judesys pasireiškė tik galvos palenkimu į priekį (grynas anterokolis);
- jei gydymas *Dysport* vieną ar kelis kartus buvo neefektyvus;
- jei pacientui reikalinga dozė mažesnė negu 250 VV ar didesnė negu 750 VV;
- jei yra rijimo sutrikimai, nesusiję su distonija;
- sergantieji kvėpavimo takų liga, kuri gali tapti aspiracinio plaučių uždegimo priežastimi;
- sergantieji neurorauemeninės jungties liga;
- nėščios ir maitinančios moterys.

Pacientams skirta viena *Dysport* 500 VV injekcija į raumenis. Ji paskirstyta tarp dviejų trijų labiausiai aktyvių kaklo raumenų, atsižvelgiant į klinikinius simptomus. Į kiekvieną raumenį injekcijos buvo leidžiamos dviejose vietose. Buvo tiriami pačios distonijos išreikštumo pokyčiai, taip pat skausmo, rijimo sutrikimo ir bendros savijautos pokyčiai, gydymo efektyvumas ir saugumas per 12 savaičių nuo vaisto suleidimo. Pacientas apžiūrėtas vaisto suleidimo dieną, po 2, 4, 8 ir 12 savaičių. Kiekvieno apsilankymo metu buvo fiksuojami pašaliniai reiškiniai.

Distoninių judesių išreikštumas apibūdintas naudojant Tsui skalę, kur nevalingi kaklo posūkiai įvertinti pagal kryptis, kuriomis juda galva, judesio trukmę dieną ir judesio amplitudę (mažiausiai – 0 balų, daugiausiai – 25 balai). Tsui skalės balai apskaičiuoti įtraukimo metu, 4, 8 ir 12 savaičių.

Skaumas ir rijimo sutrikimas, susiję su distonija, vertinti įtraukimo dieną, po 2, 4, 8 ir 12 savaičių. Rijimo sutrikimai vertinti pagal 5 balų skalę, kur 0 – simptomo nebuvimas, 4 – rijimas neįmanomas. Skausmo stiprumas vertintas pagal 4 pakopų skalę, kur 0 reiškė skausmo nebuvimą, o 3 – stiprų skausmą. Kiekvieno pakartotinio apsilankymo metu klausta apie bendros paciento savijautos pasikeitimą, susijusį su kakline distonija, o gydęs gydytojas vertino bendrą simptomų pasikeitimą. Savijautos pokyčiams nuskaiti naudota 5 pakopų skalė (pablogėjo, nepasikeitė, lengvas ar vidutinis pagerėjimas (<50%), ženklus pagerėjimas (>50%), visiškas pasveikimas). Gydęs gydytojas taip pat vertino gydymo efektyvumą (pablogėjo, nepasikeitė, nežymus pagerėjimas, vidutinis pagerėjimas, ryškus pagerėjimas ir visiškas pasveikimas) ir gydymo saugumą pagal stebėtus pašalinius reiškinius (nėra, švelnūs, vidutiniai, sunkūs, kraštutiniai sunkūs).

Statistiniam rezultatų apdorojimui naudota kompiuterinė statistikos programa STATISTICA 5.0. Apskaičiuo-

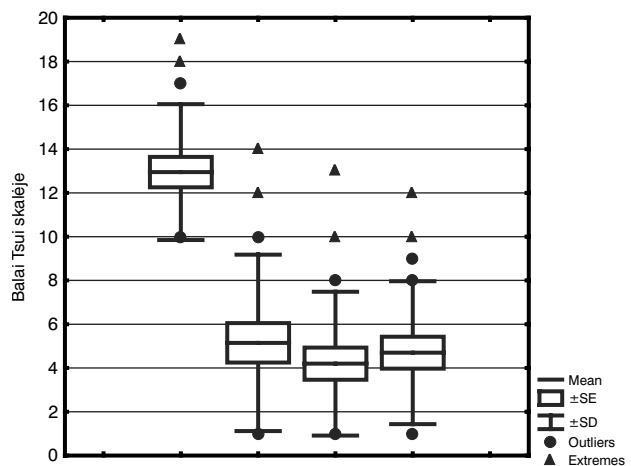
tos vidutinės įvairių parametru reikšmės su standartiniais nuokrypiais; skirtumų statistinis reikšmingumas vertintas naudojant Stjudent'o *t*-testą; statistiškai patikimu skirtumu laikytas reikšmingumas $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukta 20 pacientų: 10 pacientų atrinkta Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose (Lietuva), po 5 – dviejuose Latvijos centruose (Rygos „Gailezers“ klinikinėje ligoninėje ir Rygos P. Stradins universitetinėje ligoninėje) 2002–2003 metais. Tyrimo dalyvavo 12 moterų ir 8 vyrai nuo 22 iki 70 metų amžiaus (vidutinis amžius \pm standartinis nuokrypis, $43,7 \pm 12,3$ m.). Spastinės kreivakaklystės trukmė nuo galutinio diagnozės nustatymo buvo nuo 1 mėn. iki 19 m. (vidutiniškai \pm standartinis nuokrypis, $5,6 \pm 5,8$ m.). 6 ligoniai jau buvo gydyti botulizmo toksino injekcijomis: vienas – 10 kartų, vienas – 7 kartus, kiti – 1–2 kartus. 14-ka ligonių botulizmo toksino injekcijas gavo pirmą kartą.

Įtraukimo metu mūsų pacientų distonija pagal sunkumą buvo nuo 10 iki 19 balų (vidutiniškai $12,9 \pm 3,1$ balo) pagal Tsui skalę. Distonijos simptomai pagal šią skalę pastebėti statistiškai patikimai ($p = 0,00001$) sumažėję jau po 4 savaičių. Gydymo efektas tęsėsi per visas 12-ka stebėjimo savaičių, tačiau pabaigoje simptomai vėl nežymiai pradėjo ryškėti, bet statistiškai patikimo distonijos sunkumo skirtumo tarp 8 ir 12 stebėjimo savaičių nebuvo ($p = 0,6$) (1 grafikas).

Kaklo, pečių skausmas, susijęs su distoniniu raumenų įtempimu, pradėjo mažėti jau pirmą savaitę po vaisto sulei-

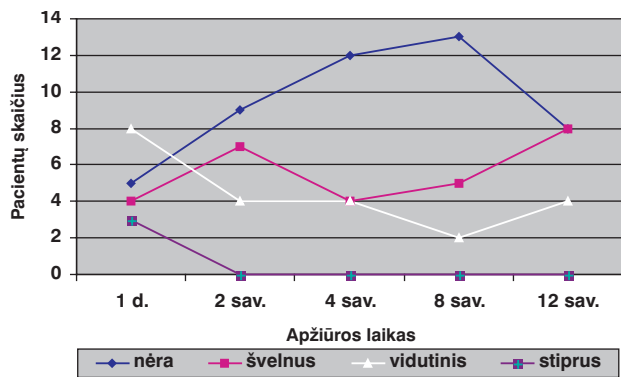


1 grafikas. Distonijos sunkumo pokyčiai gydymo metu vertinant pagal Tsui skalę

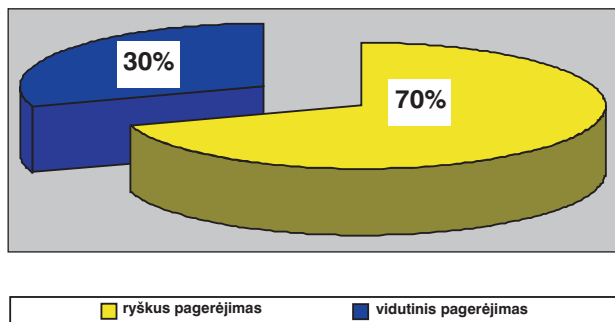
Grafike nurodytos vidutinės Tsui skalės reikšmės, standartiniai nuokrypiai ir paklaida bei mažiausios ir didžiausios Tsui skalės reikšmės.

X-ašyje: 1 stulpelis – Tsui skalės rezultatai įtraukimo metu; 2 – praėjus 4 savaitėms nuo vaisto suleidimo; 3 – po 8 savaičių; 4 – po 12 savaičių.

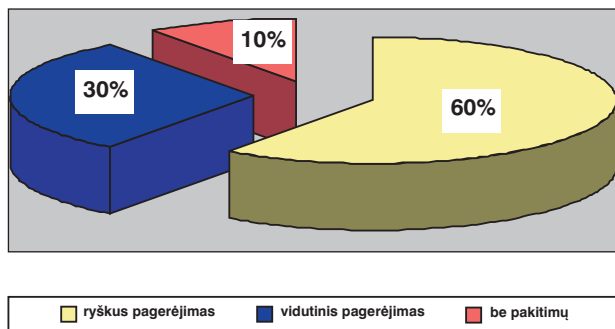
Mean – vidurkis, SE – standartinė paklaida, SD – standartinis nuokrypis, outliers – reikšmės didesnės ar mažesnės negu vidurkis \pm vieną standartinį nuokrypį, extremes – didžiausios reikšmės



2 grafikas. Skausmo, susijusio su distonija, pokyčiai stebėjimo metu



3 grafikas. Visų spastinės kreivakaklystės simptomų (kaklo judesių, skausmo ir kitų) pokyčiai po 12 savaičių nuo vaisto suleidimo. Gydytojų vertinimas.

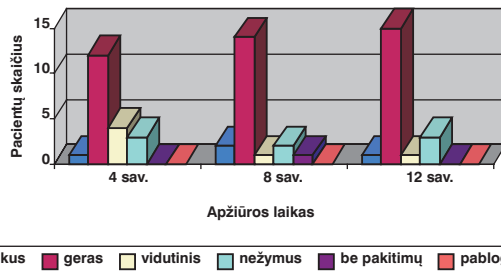


4 grafikas. Visų spastinės kreivakaklystės simptomų (distoninių judesių, skausmo ir kitų) pokyčiai po 12 savaičių nuo vaisto suleidimo. Pacientų vertinimas.

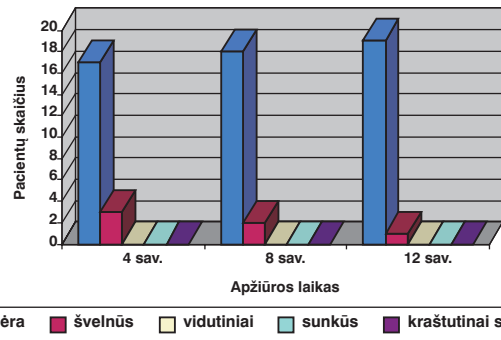
dimo, kol daugumai pacientų (60%) visai išnyko po 4 savaičių (2 grafikas). Iš tirtų ligonių tik 2 (10%) po 4 savaičių jautė vidutinio intensyvumo skausmus. Apžiūrint po 12 savaičių, skausmai vėl kiek sustiprėjo. Gydomo metu ligoniai, kuriuos daug metų vargino skausmai, teigė nuo jų pailsėję.

Pirmos apžiūros metu rijimo sutrikimą dėl kreivakaklystės pažymėjo tik 1 pacientė, jį vertinusi kaip sunkų. Po vaisto suleidimo praėjus 2 savaitėms, rijimas tapo kiek lengvesnis, bet apsunkinimas išliko viso stebėjimo metu.

Tiek pacientas, tiek jį gydęs gydytojas stebėjimo metu vertino bendros savijautos pokyčius, susijusius su distonija. Bendros savijautos pokyčiai po 12 gydymo savaičių atspindi 3 ir 4 grafikuose. Pablogėjusios būklės nekonstatavo nė vienas gydytojas ir pacientas. Visiško simptomų iš-



5 grafikas. Bendras klinikinis įvertinimas: gydymo efektyvumas per 12-ka stebėjimo savaitę



6 grafikas. Bendras klinikinis įvertinimas: gydymo saugumas atsižvelgiant į pašalinius reiškinius per 12-ka stebėjimo savaitę

nykimo taip pat nekonstatuota. Skiriasi gydytojų ir pacientų būklės vertinimas – pacientai savo savijautą vertino kiek prasčiau negu juos gydęs gydytojas, atsižvelgdamas į skundus ir objektyvius radinius apžiūrų metu.

10 iš 20 pacientų (50%) pranešė apie pašalinį gydymo poveikį.

Stebėti pašaliniai reiškiniai:

1. Skausmas injekcijos vietoje 6/20 (30%)
2. Balso pakitimai 3/20 (15%)
3. Regos susilpnėjimas 2/20 (10%)
4. Kaklo raumenų silpnumas 2/20 (10%)
5. Disfagija 1/20 (5%)
6. Miego sutrikimas 1/20 (5%)
7. Nuovargis 1/20 (5%)

Visi pašaliniai reiškiniai, stebėti per pirmą savaitę nuo vaisto suleidimo, truko vidutiniškai apie 3 paras ir nesukėlė didelių problemų ligoniams, jiems nereikėjo gydytojo konsultacijos, visi sutrikimai praėjo savaime, nesutrikdę pacientų kasdieninės veiklos. Dažniausiai stebėtas pašalinis reiškinys – skausmas injekcijos vietoje – nebuvo stiprus, nuskausminamųjų vaistų nereikėjo. Patys pacientai šį skausmą vertino kaip daug lengvesnį negu sukeltą pačios distonijos. Jeigu atmesime neryškų diskomfortą injekcijos vietoje, pačių pacientų nevertintą, kaip minėtiną šalutinį reiškinį, tik 6 ligoniai (30%) pažymėjo trumpalaikius savijautos pokyčius, kuriuos galima priskirti pašaliniam vaisto veikimui. Apsunkintą rijimą, trukusį apie parą, pažymėjo tik viena pacientė, jai buvo suleista 100 VV *Dysport* į *m. sternocleidomastoideus*, 300 VV – į *m. splenius capitis* ir 100 VV – į *m. trapezius* standartiniuose taškuose.

Bendras klinikinis gydymo efektyvumo įvertinimas pateiktas 5 grafike. Iš viso 17-kai (85%) gydytų pacientų

distonijos sukeliama simptomai palengvėjo daugiau negu dvigubai, o likusiems 3 (15%) efektas buvo, bet nežymus.

Gydymo saugumo įvertinimas, atsižvelgiant į pašalinius reiškinius, pateiktas 6 grafike. Gydytojai vaistą vertino kaip saugų 19-kai pacientų (95%).

REZULTATŲ APITARIMAS

Idiopatinės kaklinės distonijos gydymą apunkina nežinomas ją sukeliančių patogenetinių veiksnių. Kadangi atliekant įprastus patanatominius tyrimus nerandama pakitimų nervuose ir raumenyse, kurių laiką liga buvo priskiriama psichogeniniams sutrikimams. Manoma, kad galvos pasukimas simbolizuoja nūsukimą nuo pasaulio arba yra baimės dėl kastracijos pasekmė [4]. Šiuo metu manoma, kad kaklinė distonija yra neurologinis susirgimas, o psichogeninė kreivakaklystė yra ypač reta. Aiškinantis patogenezę tiriami genetiniai veiksniai, traumas ir vestibulinės sistemos sutrikimų įtaka. Atlikta tyrimų, kurie patvirtintų hipotezę, kad genų pokyčiai yra bent dalies susirgimų priežastis (pasitaiko šeiminių atvejų, sergančiųjų šeimose diagnozuojami kiti lokals distonijos variantai arba tremoras). Neuroanatominiais ir elektrofiziologiniais tyrimais nustatomi pamato mazgų ryšių rato su žieve funkciniai pokyčiai. Pažeidus pamato mazgus, pirmiausia nukenčia automatiniai judesiai, kurie atliekami remiantis jutimine informacija. Somatosensorinės sistemos vaidmuo, vystantis distonijai, šiuo metu aktyviai tiriama [6–8]. Būtent padidėjusio sensorinių impulsų srauto iš periferinių nervų sistemos dalių poveikiu motorinei sistemai ir aiškinamas distonijos išsivystymas po traumas [4, 6]. Nesant aiškios patogenezės, spastinės kreivakaklystės gydymas buvo empirinis, todėl mažai efektyvus. Botulizmo toksino preparatai padarė perversmą visų lokalių distonijų gydyme ir dabar neabejotinai yra pasirinkimo vaistai.

Mūsų tyrime naudota 500 VV *Dysport* dozė buvo pasirinkta kaip rekomenduojama pradinė gydymo dozė pirmą kartą injekcijas gaunantiems pacientams, kuri tikėtina bus efektyvi maždaug dviems trečdaliams gydomųjų [9]. Mūsų gautas 85% gydymo efektyvumas atitinka atliktų studijų duomenis (efektyvumas apie 80%), o stebėti pašaliniai reiškiniai buvo švelnūs, neviršijo studijų duomenų (iki 65% gydant 500 VV *Dysport*, iki 85% – 1000 VV *Dysport* ir iki 69% – *Botox*) [9–14]. Gydant didesnėmis medikamento dozėmis, beveik 100% ligonių jaučia pašalinius reiškinius, bet vis dėlto jie yra mažesni negu peroralinių vaistų, naudojamų distonijai gydyti [4]. Pagrindinis pašalinis gydymo botulizmo toksinu reiškinys – disfagija – pastebėta tik vienam mūsų pacientui (5%). Studijų duomenimis, rijimo sutrikimai, sukelti gydymo šiuo medikamentu, pasitaiko apie 15% naudojant *Dysport* [9, 10, 12, 15] ir apie 30% naudojant *Botox* [11], jų dažnumas ir sunkumas tiesiogiai priklauso nuo medikamento dozės, tačiau tyrėjai pažymi, kad net jautę sunkoką disfagiją pacientai pageidauja pakartotinių botulizmo toksino injekcijų [9, 15].

Skausmas injekcijos vietoje, kurį dažnokai pastebėjo mūsų pacientai, greičiausiai yra susijęs su pačia injekcija, o ne su injekuojama medžiaga, nes placebo kontroliuojamoje studijoje šio reiškinio dažnis nesiskyrė placebo ir *Dysport* grupėse [9].

Ženklus skausmo, susijusio su distonija, sumažėjimas taip pat atitinka studijų duomenis.

Įdomu, kad gydytojai medikamento poveikį vertino geriau negu pacientai. Paaiškinimas galėtų būti dvejopas: tai nebuvo dvigubai aklas tyrimas, todėl gal neišvengta gydytojų subjektyvumo, arba pacientai, kuriems išliko nors ir silpnesni ligos simptomai, liko nepatenkinti, nes tikėjosi visiško pasveikimo.

Gydymo efektas išliko viso stebėjimo metu, kas taip pat atitinka studijų duomenis – vidutiniškai apie 9 savaites [13].

Manome, kad spastinės kreivakaklystės gydymas botulizmo toksinu šiuo metu yra neabejotinai efektyviausias šios varginančios būklės palengvinimas.

Be lokalių distonijų, botulizmo toksino preparatai pradėti naudoti kitiems susirgimams gydyti. Tai įvairūs padidėjusio raumenų tonuso sindromai – pvz., po insulto, vaikų cerebrinio paralyžiaus atveju [16]. Įdomios šio vaisto naudojimo galimybės atsiveria gydant įtampos tipo galvos skausmus [17, 18], nugaros skausmus [19], netgi migreną. Lietuvoje *Dysport* jau užregistruotas padidėjusiam rankos spastiškumui po insulto gydyti. Nors patirties šioje srityje mes dar neturime, literatūros duomenimis, gydymas botulizmo toksinu labai sumažina padidėjusį rankos raumenų tonusą, pagerindamas paciento apsitarnavimo funkcijas: gebėjimą apsirengti, pavalgyti, atlikti higienos procedūras, palengvina naudojimąsi invalido vežimėliu. Dėl šių priežasčių ir mažesnių negu kitų medikamentų, vartojamų spastiškumui gydyti, pašalinių reiškinių pagerėja pacientų gyvenimo kokybė [20, 21]. Manome, kad tai labai perspektyvi botulizmo toksino pritaikymo sritis. Europoje botulizmo toksinas yra rekomenduojamas vaistas spastiškumą gydant kompleksiskai [22].

IŠVADOS

1. Botulizmo toksino (*Dysport* 500 VV) injekcijos į raumenis – labai efektyvus spastinės kreivakaklystės gydymo metodas.
2. Vienos injekcijos veikimo trukmė yra apie 12 savaičių, iš mūsų pacientų gal tik vienam buvo galima pakartoti injekciją anksčiau.
3. Atsižvelgiant į pašalinius reiškinius, gydymas botulizmo toksinu (*Dysport* 500 VV) yra saugus.

PADĖKA

Šį tyrimą rėmė *Ipsen* farmacinės kompanijos atstovybės Lietuvoje ir Latvijoje.

Gauta
2004 03 09

Priimta spaudai
2004 06 03

Literatūra

1. Dunant Y, Estade M, Magistris MR, Safran AB. Botulizmo toksinas: pavojingiausias nuodas. Neurologijos seminarai 2001; 3(13): 43–7.
2. Swerlow JL. Unmasking skin. National geographic 2002; Nov: 36–63.
3. Guyer BM. Botulinum toxin type A: new therapeutic directions. European Journal of Neurology 1999; 6 (suppl 4): 121–3.
4. Dauer TW, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. Brain 1998; 121: 547–60.
5. Muller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, et al. The impact of blefarospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. J Neurol 2002; 249: 842–6.
6. Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia. Movement disorders 2003; 18: 605–22.
7. Kanovsky P, Bares M, Streitova H, Klajblova H, et al. Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia. J Neurology 2003; 250: 42–50.
8. Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, et al. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an f MRI study. Movement disorders 2003; 18: 605–22.
9. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 13–7.
10. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. J of Royal Society of Medicine 1992; 85: 524–9.
11. Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 640–3.
12. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, et al. A double blind, randomized, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 6–12.
13. Lorenz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double blind study on 23 patients. Movement disorders 1991; 6: 145–50.
14. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, et al. Double blind placebo controlled trial of botulinum toxin injections for treatment of spasmodic torticollis. Neurology 1990; 40: 1213–1.
15. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomized, crossover study in cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 459–62.
16. Delgado M. The use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: a retrospective study. European J Neurology 1999; 6 (suppl 4): 11–8.
17. Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. European J Neurology 1997; 4 (suppl 2): 71–3.
18. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. European J Medical Research 1999; 4: 183–6.
19. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain. A randomized, double-blind study. Neurology 2001; 56: 1290–3.
20. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, et al. Botulinum toxin type A in treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1996; 46: 1306–10.
21. Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults. Royal College of Physicians of London Clinical Effectiveness & Evaluation Unit. Royal College of Physicians: London 2002.
22. Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kanovsky P, et al. Use of botulinum toxin type A in management of adult spasticity – a European consensus statement. J Rehabil Med 2003; 35: 1–2.

A. Klimašauskienė, V. Budrys, V. Keris, I. Supe

THE EFFICACY AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC CERVICAL DYSTONIA

Summary

Objectives. To assess the efficacy and safety of botulinum toxin (*Dysport* 500 U) in the treatment of cervical dystonia.

Methods. The phase IV, open, multicentre, non-comparative, prospective clinical study was performed. Patients with moderate uncomplicated cervical dystonia (Tsui score 9) were included in the study. One injection of *Dysport* 500 U, divided between the two to three most active muscles depending on the clinical symptoms was administered. Each muscle was injected at two sites. Assessments were obtained at baseline and weeks 2, 4, 8 and 12. Assessments included Tsui score, pain and swallowing difficulties, cervical dystonia symptoms improvement and clinical global rating taking into account efficacy and adverse events. Adverse events were recorded at each visit.

Results. 20 patients were included in the study. 10 were selected in Vilnius University Hospital Santariskiu clinics (Lithuania) and 10 in two centres in Latvia in 2002–2003. At baseline dystonia severity according to Tsui score was from 10 to 19 points (mean 12,9±3,1). Decreases in Tsui score were significant at week 4 ($p=0,00001$), and treatment efficacy was the same during all 12 weeks, but at week 12 non significant increases in symptoms was observed ($p=0,6$; week 8 v. week 12). The neck and shoulder pain associated with dystonia disappeared for most of patients (60%) after 4 weeks. 10 from 20 patients (50%) reported adverse events. All adverse events were observed during first week after injection, the mean duration was 3 days, and did not impact patients daily life. After clinical global rating, in 17 (85%) patients the symptoms of dystonia decreased more than 50%, the last 3 (15%) patients respond to treatment, but the efficacy was small. For 19 (95%) of patients the treatment was rated as very safe.

Conclusions. Botulinum toxin (*Dysport* 500 U) intramuscular injections is very effective treatment for cervical dystonia. The treatment with botulinum toxin (*Dysport* 500 U) according to adverse events is safe.

Keywords: cervical dystonia, botulinum toxin, *Dysport*