

Aleksandra Piętko¹, Julia Stochel¹, Martyna Galicka¹, Ewa A. Dudek¹,
Natalia Szpalerska¹, Iwona Walecka², Jakub S. Gąsior³

Received: 14.11.2021

Accepted: 14.12.2021

Published: 20.12.2021

Ocena skuteczności terapii wymuszonej aktywności ruchowej połączonej z iniekcją toksyny botulinowej u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym – przegląd zakresu literatury

Evaluation of the efficacy of constraint-induced movement therapy combined with botulinum toxin injection in patients with cerebral palsy – a scoping review

¹ Oddział Fizjoterapii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³ Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Jakub S. Gąsior, Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, e-mail: jgasion@wum.edu.pl

Streszczenie

Wstęp: W grupie pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym zarówno terapia wymuszonej aktywności ruchowej, jak i iniekcje toksyny botulinowej są dobrze zbadanymi i opisanymi interwencjami terapeutycznymi. Jednym z głównych objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego jest wygórowane napięcie mięśniowe, które może ograniczać m.in. zdolności manipulacyjne i chwytne ręki. U pacjentów z porażeniem połowicznym najwłaściwsze wydaje się podejście zmierzające do umożliwienia, a następnie ułatwienia posługiwania się mniej sprawną kończyną. Celem pracy była ocena skuteczności terapii wymuszonej aktywności ruchowej w połączeniu z iniekcją toksyny botulinowej u pacjentów pediatrycznych z mózgowym porażeniem dziecięcym. **Materiał i metody:** Aby sprawdzić skuteczność połączenia terapii wymuszonej aktywności ruchowej z iniekcją toksyny botulinowej, przeszukano medyczną bazę danych PubMed, używając słów kluczowych „toksyna botulinowa” i „terapia wymuszonej aktywności ruchowej”. Do przeglądu kwalifikowano prace napisane w języku angielskim i dotyczące pacjentów pediatrycznych. Przeglądu piśmiennictwa dokonano na podstawie wytycznych PRISMA Statement. **Wyniki:** W bazie danych odnaleziono 32 artykuły, z których 4 spełniły kryteria włączenia. Protokoły badań były zróżnicowane zarówno pod względem dziennego czasu treningu, jak i czasu trwania procesu terapii. **Omówienie:** Połączenie terapii wymuszonej aktywności ruchowej z iniekcją toksyny botulinowej pozwala na częstsze i efektywniejsze wykorzystywanie ręki bezpośrednio zajętej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Dłużej trwająca terapia wymuszonej aktywności ruchowej o mniejszej intensywności przynosi lepsze efekty niż krócej trwająca terapia o większej intensywności. Istotną poprawę zaobserwowano w zakresie chwytu (ocena funkcjonalna i skala Quality of Upper Extremity Skills Test – QUEST) oraz w wynikach Goal Attainment Scaling – GAS.

Słowa kluczowe: mózgowie porażenie dziecięce, toksyna botulinowa, terapia wymuszonej aktywności ruchowej

Abstract

Introduction: Both constraint-induced movement therapy and botulinum toxin injection are well-researched and described therapeutic interventions in the group of patients with cerebral palsy. One of the main symptoms of damage to the central nervous system is excessive muscle tension, which may limit, among many other things, the manipulative and grasping skills of the upper limb. The most appropriate approach in patients with hemiplegia seems to be one that is aimed at enabling and then facilitating the use of the less functional limb. The aim of this study is to evaluate the efficacy of constraint-induced movement therapy combined with botulinum toxin injection in paediatric patients with cerebral palsy. **Methods:** In order to determine the efficacy of botulinum toxin injection combined with constraint-induced movement therapy, the PubMed medical database was searched using the following keywords: “botulinum toxin” and “constraint-induced movement therapy.” The inclusion criteria were the following: only papers in English and relating to paediatric patients. The literature review was based on the PRISMA Statement guidelines. **Results:** As a result of the database search, a total of 32 articles were found, of which four met the inclusion criteria. The protocols of all studies varied both in terms of the daily dose of training and the duration of therapy. **Discussion:** The combination of constraint-induced movement therapy with botulinum toxin injection allows for more frequent and effective use of the directly affected hand in children with cerebral palsy. A longer-lasting constraint-induced movement therapy with a lower intensity brings better results than a shorter-lasting therapy with a higher intensity. A significant improvement was observed for the grip assessment (functional assessment and Quality of Upper Extremity Skills Test – QUEST scale) and in the Goal Attainment Scaling – GAS results.

Keywords: cerebral palsy, botulinum toxin, constraint-induced movement therapy

WSTĘP

Mózgowe porażenie dziecięce (MPD) to najczęstsza przyczyna niepełnosprawności pojawiającej się w dzieciństwie i trwającej przez całe życie. MPD nie jest chorobą w tradycyjnym rozumieniu, lecz grupą zaburzeń rozwoju ruchu i postawy wynikających z nieprogressywnego urazu ośrodkowego układu nerwowego w okresie prenatalnym, okołoporodowym, neonatalnym lub niemowlęcym (Graham *et al.*, 2016; Rosenbaum *et al.*, 2007). W badaniach dotyczących prewencji i łagodzenia objawów MPD obserwuje się ciągły postęp, który zapewnia specjalistom i pacjentom możliwość korzystania z nowych, bezpieczniejszych i skuteczniejszych interwencji terapeutycznych (Graham *et al.*, 2016). Niepełnosprawność ogranicza zdolność partycypacji dziecka w jego naturalnym środowisku, przez co rozwój zdolności poznawczych, emocjonalnych i społecznych jest utrudniony. U pacjentów z MPD obserwuje się ograniczoną zdolność m.in. do chwytania zabawek i manipulacji nimi, co utrudnia eksplorację świata. Terapie bazujące na aktywnościach związanych z zabawą i czynnościami dnia codziennego, bezpośrednio ukierunkowane na osiągnięcie celu, dają dziecku nowe możliwości funkcjonalne i wiele przyjemności. Ponadto sprawniejsze i szybsze wykonywanie czynności dnia codziennego jest satysfakcjonujące dla pacjenta. Do takich interwencji należy terapia wymuszonej aktywności ruchowej (*constraint-induced movement therapy*, CIMT) (Sakzewski *et al.*, 2014), polegająca na unieruchomieniu kończyny pośrednio zajętej i codziennym treningu wykonywanym jednoręcznie kończyną zajęta. Protokół terapii wymaga całkowitego unieruchomienia zdrowej kończyny albo dopuszcza różne rodzaje unieruchomienia (temblak, rękawice klasyczne lub bokserskie) (Sakzewski *et al.*, 2014).

Iniekcje toksyny botulinowej (*botulinum toxin*, BTX) to forma leczenia o najlepiej udokumentowanej skuteczności w zmniejszaniu wygórowanego napięcia mięśniowego w grupie pacjentów z MPD (Graham *et al.*, 2016). Badania wykazały, że stosowanie BTX redukuje nie tylko wygórowane napięcie mięśniowe, ale także poziom odczuwanego bólu przy jednoczesnej poprawie zakresu ruchomości i sprawności funkcjonalnej (Hareb *et al.*, 2020). Miejsce iniekcji powinno znajdować się jak najbliżej płytki motorycznej, której lokalizację ustala się za pomocą palpacji, elektrostymulacji lub elektromiografii (EMG). Działanie BTX polega na hamowaniu uwalniania acetylocholiny do szczeliny synaptycznej, co skutkuje tymczasowym porażeniem. Z uwagi na wysoką skuteczność i rzadkie efekty uboczne jest to obecnie jedna z najczęściej stosowanych metod leczenia dzieci z MPD od 2. do 6. roku życia (Sättilä, 2020). Istnieje niewiele badań pokazujących efekty jednoczesnego zastosowania CIMT i BTX. Prawdopodobnie połączenie obu form terapii pozwala zwiększyć funkcjonalne wykorzystanie zajętej kończyny górnej w życiu codziennym dziecka z MPD (Park *et al.*, 2009).

Celem niniejszej pracy jest dokonanie oceny skuteczności terapii CIMT połączonej z iniekcją BTX u pacjentów z MPD na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

MATERIAŁ I METODY

Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono zgodnie z uaktualnionymi w 2020 roku rekomendacjami PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Statement (Page *et al.*, 2021), wykorzystując rozszerzenie dla przeglądu zakresu literatury (*scoping review*) (Tricco *et al.*, 2018).

Wyszukiwanie literatury

Przeglądu literatury dokonano za pomocą medycznej bazy danych PubMed. Słowami kluczowymi w wyszukiwaniu były *botulinum toxin* (toksyna botulinowa) oraz *constraint-induced movement therapy* (terapia wymuszonej aktywności ruchowej).

Kryteria włączenia

Do przeglądu zakwalifikowane zostały prace dotyczące połączenia iniekcji BTX z terapią CIMT u pacjentów poniżej 18. roku życia z rozpoznanym MPD. Uwzględniano wyłącznie artykuły w języku angielskim opublikowane od stycznia 2000 do maja 2021 roku.

Kryterium wyłączenia

Wyłączono publikacje poświęcone pacjentom dorosłym i z inną diagnozą niż MPD, a także prace, w których interwencje BTX i CIMT nie były prowadzone jednocześnie lub badania prowadzono na zwierzętach.

Populacja

Uczestnikami badań byli pacjenci w wieku 1–18 lat ze zdiagnozowaną spastyczną tetraplegią albo hemiplegią (lewostronną lub prawostronną) spowodowaną MPD.

Interwencje

Do przeglądu włączono badania, podczas których pacjenci otrzymali iniekcje BTX, a następnie terapię CIMT.

Wybór publikacji

Wyboru publikacji dokonało sześć osób niezależnych autorów. Analizie poddano w pierwszej kolejności streszczenia, następnie – pełną treść publikacji, po czym nastąpiła szczegółowa analiza artykułów. Niezgodności między autorami były rozstrzygane przez jednego ze współautorów.

Metody syntezy danych

Ze względu na dużą różnorodność metodyki wykonywania CIMT oraz iniekcji BTX nie można było przeprowadzić metaanalizy. Wyniki zaprezentowano w postaci tabeli.

Aktualny stan wiedzy

W wyniku przeszukiwań bazy danych odnaleziono 32 artykuły. Wyłączono: 11 przeglądów systematycznych/metaanaliz (Basu *et al.*, 2015; Boyd *et al.*, 2001; Frade *et al.*, 2019; Kinnear *et al.*, 2014; Mills *et al.*, 2016; Mu *et al.*, 2012; Novak *et al.*, 2013, 2020; Pulman i Buckley, 2013; Sakzewski *et al.*, 2009, 2014); 10 artykułów poświęconych pacjentom z diagnozą inną niż MPD (Amano *et al.*, 2015; Canning, 2009; Demetrios *et al.*, 2013; Levy *et al.*, 2007; Nasb *et al.*, 2019; Santamato *et al.*, 2011; Silver i Wulf Silver, 2014; Sun *et al.*, 2006, 2010; Takebayashi *et al.*, 2014); 2 artykuły dotyczące interwencji przeprowadzonej na zwierzętach (Adams *et al.*, 2021; Lam *et al.*, 2013); 2 artykuły napisane w języku innym niż angielski (Liepert, 2012; Newman, 2011); 1 artykuł skupiający się na różnych metodach pracy z kończyną górną (Basu *et al.*, 2015); 1 protokół badania (Hoare *et al.*, 2010); 1 komentarz (Sakzewski, 2012). Do szczegółowej analizy włączono 4 publikacje (Eliasson *et al.*, 2009; Hoare *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2020) z 32 odnalezionych podczas wyszukiwania (ryc. 1).

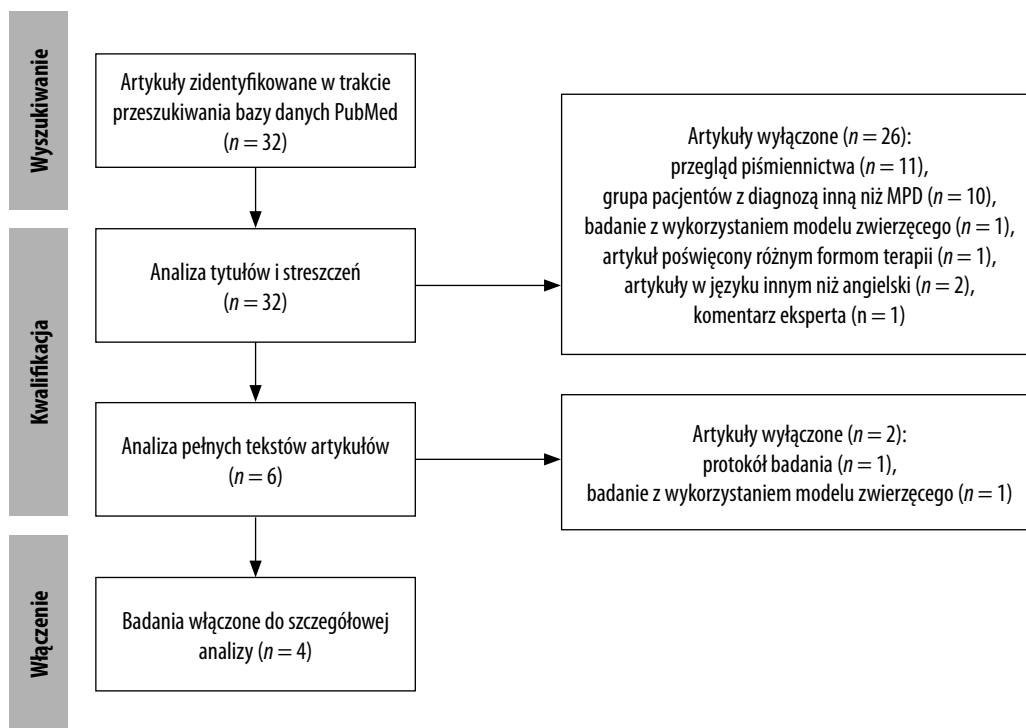
W pracach włączonych do analizy badano efektywność terapii CIMT połączonej z BTX. W opisanych interwencjach stosowano ćwiczenia dużej i małej motoryki oraz wprowadzano trening czynności życia codziennego. Wszystkie programy dostosowywano do możliwości i stanu zdrowia badanych. Rezultaty zostały przedstawione w formie tabelarycznej (tab. 1).

Charakterystyka grup badanych

Uczestnikami badań były dzieci z MPD. Oceniono łącznie 84 pacjentów, z których 41 poddano terapii CIMT w połączeniu z podaniem BTX. Wiek badanych mieścił się w zakresie od 1,5 roku do 17 lat. Akceptowano każdy rodzaj MPD (hemiplegia, tetraplegia), jednak zdecydowaną większość uczestników stanowiły dzieci z hemiplegią. Badani znajdowali się na różnych poziomach w klasyfikacji Gross Motor Function Classification System (GMFCS) – od poziomu I do IV. Według klasyfikacji Manual Ability Classification System (MACS) uczestnicy badania Eliasson i wsp. (2009) znajdowali się na poziomie I albo II. W badaniu Wu i wsp. (2020) nie było grupy kontrolnej, w pozostałych trzech analizowanych badaniach grupa kontrolna występowała (Eliasson *et al.*, 2009; Hoare *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2009).

Iniekcja BTX

Iniekcja BTX dotyczyła wyłącznie kończyn górnych. Grupy mięśniowe poddawane iniekcji i dawka BTX były dobierane indywidualnie w zależności od masy ciała dziecka, stopnia nasilenia spastyczności i prezentowanego wzorca ruchowego. Przykładowe mięśnie poddane iniekcji to mięsień piersiowy większy, mięsień dwugłowy ramienia, mięsień ramienny czy mięsień nawrotny obły (Wu *et al.*, 2020). BTX była rozcieńczana 0,9-procentowym roztworem soli fizjologicznej. Aby zapewnić pacjentom większy komfort



Ryc. 1. Schemat identyfikacji i selekcji badań zgodny z wytycznymi PRISMA

Autorzy i rok badania	Uczestnicy	Interwencja terapeutyczna	Ocena	Wyniki			Efekt długoterminowy
				Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana vs grupa kontrolna	
Wu i wsp., 2020	<p>Liczba uczestników: 5 (2 ♀, 3 ♂)</p> <p>Diagnoza: MPD [1]: leukomalacja okołokomorowa ($n = 1$), torbiel porennefaliczna w prawej komorze ($n = 3$) lub w lewej komorze ($n = 1$)</p> <p>Rodzaj MPD: spastyczna tetraplegia ($n = 1$), spastyczna hemiplegia ($n = 4$)</p> <p>Grupy: dzieci zostały zakwalifikowane (randomizacja) do grup: dwutygodniowej terapii CIMT [2] (grupa 1.) oraz czterotygodniowej terapii CIMT + BTX [3] (grupa 2.)</p> <p>Wiek: 3–6 lat (średnia: 5,31 roku)</p> <p>GMFCS [4]: I lub II</p> <p>MACS [5]: nie podano</p> <p>Dawka BTX podana w kończynie górnej: $42 \pm 26,6$ U</p>	<p>Dwutygodniowa terapia CIMT po 4 godziny dziennie (grupa 1.) oraz czterotygodniowa terapia po 2 godziny dziennie (grupa 2.).</p> <p>Terapię stosowano miesiąc po iniekcji BTX, dawka była dobiegana w zależności od poziomu spastyczności. Wyniki mierzone przed wykonaniem iniekcji (T0), 1 miesiąc po iniekcji (T1), po terapii CIMT (T2), 2 miesiące po CIMT (T3), 4 miesiące po CIMT (T4)</p>	<p>GAS [6]</p> <p>Ocena chwytu ręki</p> <p>VMI [7]</p> <p>PED-C [8]</p> <p>ASEBA-anxiety [9]</p>	<p>↑</p> <p>↑</p> <p>↑</p> <p>-</p> <p>↓</p>	Brak	-	<p>Wyniki w skali GAS poprawiły się sukcesywnie w obu grupach wraz z upływem czasu od zakończenia CIMT, a najwyższą wartość osiągnęły 4 miesiące po interwencji. Największy przyrost wartości wyniku w skali GAS zaobserwowano tuż po zakończeniu terapii. Wyniki oceny chwytu ręki i VMI bardziej poprawiły się podczas czterotygodniowej terapii po 2 godziny dziennie i utrzymały się do 4 miesięcy po zakończeniu CIMT</p>
Hoare i wsp., 2013	<p>Liczba uczestników: początkowo 35, w trakcie badania 1 osoba należąca do grupy kontrolnej zrezygnowała, 34 pacjentów ukończyło badanie</p> <p>Grupa badana: $n = 17$ (6 ♀, 11 ♂)</p> <p>Diagnoza: MPD</p> <p>Rodzaj MPD: lewostronna hemiplegia ($n = 11$), prawostronna hemiplegia ($n = 6$)</p> <p>Wiek: średnio 36,1 miesiąca</p> <p>GMFCS: nie podano</p> <p>MACS: nie podano</p> <p>Dawka BTX podana w kończynie górnej: średnia dawka 77,9 U (SD 29,9)</p> <p>Grupa kontrolna: $n = 17$ (liczba po rezygnacji 1 z uczestników) (8 ♀, 9 ♂)</p> <p>Diagnoza: MPD</p> <p>Rodzaj MPD: lewostronna hemiplegia ($n = 12$)</p> <p>Wiek: średnio 35,6 miesiąca</p> <p>GMFCS: nie podano</p> <p>MACS: nie podano</p> <p>Dawka BTX podana w kończynie górnej: średnia dawka 67,7 U (SD 30,6)</p>	<p>Grupa badana i grupa kontrolna otrzymały iniekcję BTX. Po miesiącu od zabiegu obie grupy rozpoczęły indywidualną standardową rehabilitację szpitalną (60 min 2 razy w tygodniu przez 8 tygodni) + rehabilitację domową, opisywaną przez rodziców i konsultowaną co tydzień</p> <p>Grupa badana: BTX + CIMT: 3 godziny dziennie 7 dni w tygodniu przez 8 tygodni (łącznie 168 godzin) – jednorazowo minimum 30 min + wybrane ćwiczenia manualne w celu poprawy funkcji motorycznej zajętej kończyny</p> <p>Grupa kontrolna: BTX + <i>bimanual occupational therapy</i>: ćwiczenia manualne poprawiające funkcje motoryczne ręki; pacjentom został zaproponowany domowy trening, ale bez wskazań co do czasu trwania ćwiczeń i terapii. Wyniki były mierzone 1–2 tygodnie przed iniekcją BTX oraz 1 miesiąc, 3 miesiące i 6 miesięcy po iniekcji</p>	<p>AHA [10]</p> <p>COPM [11]</p> <p>GAS</p> <p>PEDI [12]</p> <p>QUEST [13]</p>	<p>-</p> <p>-</p> <p>↑</p> <p>-</p> <p>↑</p>	-	-	<p>Po 6 miesiącach ocena chwytu w teście QUEST poprawiła się w obu grupach, jednak w grupie badanej uzyskano lepsze wyniki. Poprawa w skali GAS nadal się utrzymywała</p>

Eliasson i wsp., 2009	<p>Liczba uczestników: 16 (6 ♀, 10 ♂) Diagnoza: MPD Rodzaj MPD: spastyczna hemiplegia Grupy: dzieci kwalifikowano do terapii w trakcie konsultacji lekarskiej; osoby, których rodzice nie wyrazili zgody na podanie BTX, zostały zakwalifikowane do grupy kontrolnej Wiek: 8–17 lat (średnio 12,4 roku) GMFCS: nie podano MACS: I, II Grupa badana: $n = 5$ (3 ♀, 2 ♂) Diagnoza: MPD Rodzaj MPD: lewostronna hemiplegia ($n = 2$), prawostronna hemiplegia ($n = 3$) Wiek: 11–16 lat Dawka BTX podana w kończynie górnej: brak wartości uśrednionej, dawka 2–4 U/kg Grupa kontrolna: $n = 11$ (3 ♀, 8 ♂) Diagnoza: MPD Rodzaj MPD: lewostronna hemiplegia ($n = 4$), prawostronna hemiplegia ($n = 7$) Wiek: 8–16 lat Dawka BTX podana w kończynie górnej: nie podano</p>	<p>Pięcioro dzieci otrzymało iniekcje po 2. ocenie, 2 tygodnie przed rozpoczęciem obozu. Dzień obozowy trwał 7 godzin, dni obozowych było 9. W trakcie obozu dzieci brały udział w codziennych zajęciach rekreacyjnych, którymi były zainteresowane (frisbee golf, koszykówka, boule, gry wodne). Każdy uczestnik otrzymał ograniczającą rękawiczkę do noszenia na nieuszkodzonej, dominującej ręce. Dodatkowo uczestnicy wykonywali czynności dnia codziennego, takie jak przygotowywanie posiłków, jedzenie i mycie naczyń</p>	<p>JTHFT [14] MUULA [15] AHA Siła chwytu ręki 2PD [16] In-hand manipulation task Frisbee golf (liczba rzutów) Układanie klocków (wysokość)</p>	<p>- - - - - - -</p>	<p>↑ - - - ↑ -</p>	<p>Dzieci oceniono 4 razy: 4 miesiące przed rozpoczęciem obozu, 2 tygodnie przed rozpoczęciem obozu, tydzień po zakończeniu obozu i 6 miesięcy później. Dwoch z pięciu uczestników poprawiło wyniki w teście JTHFT bezpośrednio po obozie. Wyniki utrzymały się do czasu badania po 6 miesiącach</p>
<p>* RT – kąt reakcji mięśnia w opozycji do największej prędkości rozciągania ** R2 – pasywny zakres ruchu przy małej prędkości</p>						
<p>[1] MPD – mózgowo porażenie dziecięce; [2] CIMT – constraint-induced movement therapy – terapia wymuszonej aktywności ruchowej; [3] BTX – botulinum toxin – toksyna botulinowa typu A; [4] GMFCS – Gross Motor Function Classification System; [5] MACS – Manual Ability Classification System; [6] GAS – Goal Attainment Scaling; [7] VMI – Visual-Motor Integration; [8] PEDI-C – Pediatric Evaluation of Disability Inventory – Chinese version; [9] ASEBA – Achenbach System of Empirically Based Assessment; [10] AHA – Assisting Hand Assessment; [11] COPM – Canadian Occupational Performance Measure; [12] PEDI – Pediatric Evaluation of Disability Inventory; [13] QUEST – Quality of Upper Extremity Skills Test; [14] JTHFT – Jebsen–Taylor Hand Function Test; [15] MUULA – Melbourne Unilateral Upper Limb Assessment; [16] 2PD – the two-point discrimination test; [17] MAS – Modified Ashworth Scale; [18] MTS – Modified Tardieu Scale; [19] PMAL – Pediatric Motor Activity Log; [20] ULPRS – Upper Limb Physicians Rating Scale.</p>						

Tab. 1. Charakterystyka włączonych publikacji

podczas zabiegu, stosowano krem EMLA jako środek znieczulający w miejscu podania BTX (Eliasson *et al.*, 2009; Park *et al.*, 2009). Poszczególne mięśnie/grupy mięśniowe znajdowano za pomocą badania ultrasonograficznego (Park *et al.*, 2009), EMG (Eliasson *et al.*, 2009) lub elektrostymulacji (Hoare *et al.*, 2013).

Metodyka CIMT

Wszystkie programy CIMT rozpoczynały się między 2. a 4. tygodniem po iniekcji BTX. Na kończynę pośrednio zajęta zakładano różnego rodzaju unieruchomienia: ortezę (Park *et al.*, 2009), rękawiczkę (Eliasson *et al.*, 2009; Hoare *et al.*, 2013), temblak (Wu *et al.*, 2020) – aby wymusić używanie kończyny bezpośrednio zajętej, którą dzieci wykonywały zadania motoryczne. Ćwiczenia polegały na sięganiu, trzymaniu czy manipulowaniu przedmiotami i obejmowały czynności dnia codziennego dostosowane do wieku pacjenta. Stopniowano trudność ćwiczeń, tak aby mimo poprawy funkcji kończyny wciąż stanowiły one wyzwanie dla dziecka (Park *et al.*, 2009). Wymagany dzienny czas unieruchomienia różnił się znacznie między analizowanymi badaniami – od 2 godzin (Wu *et al.*, 2020) do 7 godzin (Eliasson *et al.*, 2009). Różny był także czas trwania terapii – od 2 tygodni (Wu *et al.*, 2020) do 8 tygodni (Hoare *et al.*, 2013).

Efekty terapii bezpośrednio po interwencji

We wszystkich badaniach największą poprawę wyników zaobserwowano między rozpoczęciem a zakończeniem terapii (Eliasson *et al.*, 2009; Hoare *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2020). W badaniach, w których użyto Goal Attainment Scaling (GAS), odnotowano istotną statystycznie poprawę wyników obrazujących osiągnięcie indywidualnych celów terapeutycznych (Hoare *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2020). W jednym z badań pacjenci wraz z upływem czasu od zakończenia terapii osiągalni coraz lepsze rezultaty w skali GAS (Wu *et al.*, 2020). Innym parametrem, dla którego stwierdzono poprawę, była ocena chwytu (Wu *et al.*, 2020). W dwóch badaniach za pomocą skali Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST) i funkcjonalnej oceny chwytu udowodniono pozytywny wpływ terapii na ocenianą funkcję (Hoare *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2020). W badaniu Wu i wsp. (2020) wykazano istotną poprawę wyników w skali GAS (w dwóch głównych zadaniach wybieranych przez terapeutów i w dwóch zadaniach samoobsługi), jakości chwytu oraz dodatkowo koordynacji wzrokowo-ruchowej. Negatywnym aspektem terapii okazał się podwyższony poziom stresu (Wu *et al.*, 2020). W badaniu Eliasson i wsp. (2009) poprawę odnotowano jedynie dla wyniku w skali Melbourne Unilateral Upper Limb Assessment, a efekty terapii nie utrzymały się w ocenie długoterminowej po 6 miesiącach. Park i wsp. (2009) wskazali na szereg pozytywnych aspektów połączenia BTX i CIMT, do których należą: obniżenie wygórowanego napięcia mięśniowego, usprawnienie zajętej kończyny górnej i zwiększenie częstotliwości jej używania.

Ocena efektów długoterminowych

Oceny efektów długoterminowych dokonywano w różnych odstępach czasu – od 1 miesiąca do 6 miesięcy po zakończeniu terapii (Eliasson *et al.*, 2009; Hoare *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2020). Wszystkie badania skupiały się na ocenie zmiany w zakresie funkcjonalności kończyny górnej – używano skal AHA (Assist ing Hand Assessment), QUEST, ULPRS (Upper Limb Physician's Rating Scale); w połowie prac uwzględniono ocenę chwytu ręki. We włączonych artykułach porównywano liczne parametry, stosując różne skale, przedstawione szczegółowo w tab. 1. W badaniach wykorzystujących skalę GAS odnotowano poprawę utrzymującą się przynajmniej 4 miesiące (jedno z badań wskazuje na utrzymywanie się wyników nawet do 6 miesięcy). Innym istotnym efektem terapii według Hoare'a i wsp. (2013) okazała się poprawa jakości ruchu kończyny górnej, a w szczególności – jakości chwytu, co wykazano za pomocą skali QUEST. W badaniu Eliasson i wsp. (2009) wskazano na polepszenie zręczności manualnej (Jebsen-Taylor Hand Function Test, JTHFT) utrzymujące się pół roku po zakończeniu terapii. W analizowanych badaniach po 4 miesiącach od leczenia nie stwierdzono efektu terapeutycznego wyrażonego wynikami w pozostałych użytych skalach.

OMÓWIENIE

Z uwagi na niewielką liczbę przeprowadzonych i opublikowanych badań dotyczących połączenia terapii BTX i CIMT nie da się jednoznacznie określić skuteczności ich wspólnego działania, co było celem niniejszego przeglądu piśmiennictwa. Protokoły leczenia zastosowane w przeanalizowanych badaniach wskazują na różnorodne podejście zarówno do dziennej dawki rehabilitacji w postaci CIMT, jak i do czasu trwania całej terapii. Ponadto autorzy oceniali rezultaty za pomocą różnych skal, co uniemożliwia ujednoczenie wyników. W 2 z 4 analizowanych artykułów poprawę odnotowano zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie badanej (Hoare *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2009). Pacjenci z grupy badanej biorący udział w terapii CIMT połączonej z iniekcją BTX byli bardziej skłonni do używania ręki słabszej, poprawiła się u nich także jakość ruchu (Park *et al.*, 2009). Szczegółowa analiza wyników prac nie pozwala na stwierdzenie, że zintegrowana terapia CIMT i BTX jest idealnym rozwiązaniem w terapii ręki u dzieci z MPD. Nasuwa się jednak wniosek, iż to podejście terapeutyczne może przynieść zamierzone efekty, a mianowicie poprawić funkcjonalność kończyny bezpośrednio zajętej u dzieci z MPD. Jest to wniosek istotny, ponieważ u dzieci z hemiplegią mamy do czynienia ze zjawiskiem „wyczonego nieużywania”. Z powodu zwiększonego napięcia mięśniowego i zmniejszonej siły mięśniowej w kończynie górnej bezpośrednio zajętej pacjenci mają trudności z korzystaniem z niej. Wygodniejsze i łatwiejsze jest dla nich używanie tylko ręki pośrednio zajętej, pozwalające wykonywać czynności motoryczne bardziej efektywnie i z mniejszym wysiłkiem (Park *et al.*, 2009). W efekcie dziecko zaprzestaje

używania kończyny bezpośrednio zajętej. Terapia CIMT pomaga zwiększyć wykorzystanie – i efektywność wykorzystania – słabszej ręki (Park *et al.*, 2009).

Według obecnego stanu wiedzy naukowej iniekcja BTX jest formą leczenia o najwyższej potwierdzonej skuteczności w zmniejszaniu wygórowanego napięcia mięśniowego u pacjentów z MPD, terapia CIMT daje jedno z najlepszych efektów w zakresie wykonywania zadań motorycznych, z kolei połączona terapia BTX i CIMT znajduje zastosowanie w profilaktyce przykurczów (Graham *et al.*, 2016). BTX to bezpieczna forma terapii, a efekt terapeutyczny utrzymuje się 12–16 tygodni. Odnerwienie mięśnia jest tymczasowe – w ostrzykiwanym mięśniu tworzą się nowe zakończenia nerwowe (Hoare *et al.*, 2010). Warto podkreślić, że istnieje obawa odnośnie do długoterminowego stosowania BTX. Nie jest pewne, czy u dzieci, u których regularnie stosuje się BTX, nie dojdzie do atrofii i dodatkowego osłabienia mięśni (Basu *et al.*, 2015). W jednym z przeglądów piśmiennictwa stwierdzono, że połączenie BTX z terapią wiąże się z osiągnięciem lepszych wyników niż sama terapia bez iniekcji (Sakzewski *et al.*, 2009). Coraz częściej u pacjentów z MPD iniekcjom BTX towarzyszy terapia CIMT. Zastosowanie CIMT w terapii skoncentrowanej na zadaniach istotnych dla dziecka ma szczególne znaczenie dla pobudzania procesu neuroplastyczności (Kleim i Jones, 2008). Inną terapią wykorzystywaną równocześnie z iniekcją BTX jest coraz popularniejsza terapia BOT (*bimanual occupational therapy*). Lepsze wyniki w badaniach osiąga CIMT, gdyż BOT wymaga dłuższego czasu stosowania (Gordon, 2011). W jednym z badań włączonych do niniejszego przeglądu nie udowodniono, by połączenie CIMT i BTX miało wyższą skuteczność niż połączenie BOT i BTX (Hoare *et al.*, 2013).

Należy kontynuować badania w celu potwierdzenia oczekiwanych efektów połączonej terapii CIMT i BTX, otrzymania bardziej obiecujących wyników czy wskazania ewentualnych negatywnych skutków terapii. W literaturze poświęconej CIMT dostrzec można wiele zmiennych związanych z prowadzeniem treningu (forma, czas trwania ograniczenia jednej z kończyn, czas trwania całej terapii). Warto zastanowić się nad dawką oraz intensywnością treningu CIMT. W rozpatrzonych badaniach turnusy rehabilitacyjne trwały od 2 tygodni (Wu *et al.*, 2020) do 8 tygodni (Hoare *et al.*, 2013). Ponadto grupy objęte terapią różniły się wiekiem, rozpoznaniem, nasileniem zaburzeń motorycznych i zachowaniem (Hoare *et al.*, 2010). Przy optymalizacji terapii należy mieć na uwadze to, z jaką grupą mamy do czynienia, reakcja pacjentów może się bowiem różnić choćby w zależności od wieku uczestników. Terapia CIMT + BTX jest wymagającą formą leczenia, którą pacjenci nie zawsze dobrze tolerują – z uwagi na skutki uboczne BTX czy potrzebę unieruchomienia kończyny górnej (Sakzewski *et al.*, 2014), co może wpływać na samopoczucie i poziom odczuwanego stresu (Hoare *et al.*, 2013). Park i wsp. (2009) zaobserwowali, że dwoje uczestników było bardzo zestresowanych ograniczeniem kończyny, a jeden 3-letni chłopiec używał ortozy jako broni i atakował rówieśników. W badaniu Wu i wsp. (2020) u kilku osób stwierdzono podwyższony poziom stresu po terapii. Ze względu na powyższe

doniesienia musimy zwracać szczególną uwagę na stan psychiczny i zwiększoną wrażliwość młodszych pacjentów poddawanych terapii (Hoare *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2020).

Zasadne jest ukierunkowanie leczenia na aktywność dziecka i prowadzenie terapii zgodnie z zasadą *goal-based*, aby dodatkowo zmotywować pacjenta (Novak *et al.*, 2013). Rodzice powinni zostać poinformowani o swojej roli w terapii, a w rezultacie stworzyć dziecku odpowiednie warunki, a także zachęcać je do korzystania z zajętej kończyny podczas zabawy lub wykonywania czynności dnia codziennego (Park *et al.*, 2009).

Miała liczba badań i uczestników włączonych do grup badanych może wynikać z obaw rodziców czy braku świadomości, jak działa terapia. Szczególnie iniekcja BTX, jako procedura inwazyjna, może być negatywnie odbierana przez rodziców/opiekunów pacjentów z MPD. Jednak w wielu krajach leczenie spastyczności kończyny górnej u dzieci z MPD z wykorzystaniem iniekcji BTX stało się już rutynową praktyką. W Australii jest to refundowana forma leczenia dla dzieci od 2. do 17. roku życia (Hoare *et al.*, 2010). Należy dążyć do normalizacji iniekcji BTX – przywiązywać większą wagę do edukacji pacjentów i opiekunów, przekazywać im wiedzę na temat danej terapii, jej przebiegu, spodziewanych efektów i ewentualnych skutków ubocznych. Do zadań zespołu terapeutycznego należy przedstawienie i wytłumaczenie rodzicom nieznanych im rozwiązań, które mogą korzystnie wpłynąć na terapię dziecka.

Aby jednoznacznie ocenić efektywność terapii CIMT połączonej z iniekcją BTX, trzeba skupić się na kontynuacji badań oraz kształceniu terapeutów i lekarzy w zakresie użycia terapii zgodnych z EBM (*evidence-based medicine*), a także edukowania pacjentów i opiekunów. Warto również sprawić, by każda terapia była nastawiona na aktywny udział dziecka. Rodzice i opiekunowie powinni motywować uczestników terapii i włączać się do ćwiczeń w celu zmaksymalizowania wyników terapeutycznych.

Wydaje się, iż terapia CIMT w połączeniu z iniekcją BTX jest obiecującym podejściem terapeutycznym, które ma szansę zwiększyć funkcjonalne użycie ręki bezpośrednio zajętej u dzieci z MPD (Sakzewski, 2012). Dłużej trwająca terapia CIMT o mniejszej intensywności (4 tygodnie po 2 godziny dziennie) przynosi lepsze efekty w zakresie samodzielnej pielęgnacji i sprawności ręki niż krócej trwająca terapia CIMT o większej intensywności (2 tygodnie po 4 godziny dziennie). Jednak decydując się na CIMT, musimy zwracać uwagę, czy terapia nie wywołuje u pacjenta nadmiernego stresu wynikającego z ograniczenia kończyny (Wu *et al.*, 2020). Analizowane tu podejście terapeutyczne przynosi największe (istotne statystycznie) rezultaty w skali GAS (Hoare *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2020) oraz w zakresie funkcji chwytu mierzonej funkcjonalnie i skalą QUEST (Hoare *et al.*, 2010). Mimo braku innych istotnych wyników zauważono pozytywne efekty dotyczące obniżenia napięcia mięśniowego i zwiększenia częstotliwości używania kończyny bezpośrednio zajętej, także w lepszym jakościowo wzorcu (Park *et al.*, 2009). Powyższe efekty utrzymywały się od 4 do nawet 6 miesięcy od zakończenia interwencji (Eliasson *et al.*, 2009; Hoare *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2020).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Adams KV, Mahmud N, Green-Holland M et al.: Constraint-induced movement therapy promotes motor recovery after neonatal stroke in the absence of neural precursor activation. *Eur J Neurosci* 2021; 53: 1334–1349.
- Amano S, Takebayashi T, Hanada K et al.: Constraint-induced movement therapy after injection of botulinum toxin type A for a patient with chronic stroke: one-year follow-up case report. *Phys Ther* 2015; 95: 1039–1045.
- Basu AP, Pearce J, Kelly S et al.: Early intervention to improve hand function in hemiplegic cerebral palsy. *Front Neurol* 2015; 5: 281.
- Boyd RN, Morris ME, Graham HK: Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001; 8 Suppl 5: 150–166.
- Canning CG: Constraint-induced movement therapy after injection of Botulinum toxin improves spasticity and motor function in chronic stroke patients. *Aust J Physiother* 2009; 55: 286.
- Demetrius M, Khan F, Turner-Stokes L et al.: Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD009689.
- Eliasson AC, Shaw K, Pontén E et al.: Feasibility of a day-camp model of modified constraint-induced movement therapy with and without botulinum toxin A injection for children with hemiplegia. *Phys Occup Ther Pediatr* 2009; 29: 311–333.
- Frade F, Gómez-Salgado J, Jacobsohn L et al.: Rehabilitation of neonatal brachial plexus palsy: integrative literature review. *J Clin Med* 2019; 8: 980.
- Gordon AM: To constrain or not to constrain, and other stories of intensive upper extremity training for children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 Suppl 4: 56–61.
- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N et al.: Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 15082.
- Hareb F, Bertocelli CM, Rosello O et al.: Botulinum toxin in children with cerebral palsy: an update. *Neuropediatrics* 2020; 51: 1–5.
- Hoare BJ, Imms C, Rawicki HB et al.: Modified constraint-induced movement therapy or bimanual occupational therapy following injection of Botulinum toxin-A to improve bimanual performance in young children with hemiplegic cerebral palsy: a randomised controlled trial methods paper. *BMC Neurol* 2010; 10: 58.
- Hoare B, Imms C, Villanueva E et al.: Intensive therapy following upper limb botulinum toxin A injection in young children with unilateral cerebral palsy: a randomized trial. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 238–247.
- Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A et al.: Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. *Phys Ther* 2014; 94: 1569–1581.
- Kleim JA, Jones TA: Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res* 2008; 51: S225–S239.
- Lam TI, Bingham D, Chang TJ et al.: Beneficial effects of minocycline and botulinum toxin-induced constraint physical therapy following experimental traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 889–899.
- Levy CE, Giuffrida C, Richards L et al.: Botulinum toxin a, evidence-based exercise therapy, and constraint-induced movement therapy for upper-limb hemiparesis attributable to stroke: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 696–706.
- Liepert J: [Evidence-based methods in motor rehabilitation after stroke]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012; 80: 388–393.
- Mills PB, Finlayson H, Sudol M et al.: Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin Rehabil* 2016; 30: 537–548.
- Mu Y, Li N, Guan L et al.: Therapies for children with cerebral palsy: a Web of Science-based literature analysis. *Neural Regen Res* 2012; 7: 2632–2639.
- Nasb M, Li Z, Youssef ASA et al.: Comparison of the effects of modified constraint-induced movement therapy and intensive conventional therapy with a botulinum-a toxin injection on upper limb motor function recovery in patients with stroke. *Libyan J Med* 2019; 14: 1609304.
- Newman CJ: [Pediatrics. Upper limb treatment in congenital hemiparesis: progress and perspectives]. *Rev Med Suisse* 2011; 7: 67–68.
- Novak I, McIntyre S, Morgan C et al.: A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 885–910.
- Novak I, Morgan C, Fahey M 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: 3.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al.: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
- Park ES, Rha DW, Lee JD et al.: The short-term effects of combined modified constraint-induced movement therapy and botulinum toxin injection for children with spastic hemiplegic cerebral palsy. *Neuropediatrics* 2009; 40: 269–274.
- Pulman J, Buckley E: Assessing the efficacy of different upper limb hemiparesis interventions on improving health-related quality of life in stroke patients: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2013; 20: 171–188.
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A et al.: A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109: 8–14.
- Sakzewski L: Bimanual therapy and constraint-induced movement therapy are equally effective in improving hand function in children with congenital hemiplegia. *J Physiother* 2012; 58: 59.
- Sakzewski L, Ziviani J, Boyd R: Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics* 2009; 123: e1111–e1122.
- Sakzewski L, Ziviani J, Boyd RN: Efficacy of upper limb therapies for unilateral cerebral palsy: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133: e175–e204.
- Santamato A, Panza F, Ranieri M et al.: Effect of botulinum toxin type A and modified constraint-induced movement therapy on motor function of upper limb in children with obstetrical brachial plexus palsy. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 2187–2192.
- Sätälä H: Over 25 years of pediatric botulinum toxin treatments: what have we learned from injection techniques, doses, dilutions, and recovery of repeated injections? *Toxins (Basel)* 2020; 12: 440.
- Silver B, Wulf Silver R: Stroke: posthospital management and recurrence prevention. *FP Essent* 2014; 420: 28–38.
- Sun SF, Hsu CW, Hwang CW et al.: Application of combined botulinum toxin type A and modified constraint-induced movement therapy for an individual with chronic upper-extremity spasticity after stroke. *Phys Ther* 2006; 86: 1387–1397.
- Sun SF, Hsu CW, Sun HP et al.: Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 34–41.
- Takebayashi T, Amano S, Hanada K et al.: Therapeutic synergism in the treatment of post-stroke arm paresis utilizing botulinum toxin, robotic therapy, and constraint-induced movement therapy. *PM R* 2014; 6: 1054–1058.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W et al.: PRISMA extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169: 467–473.
- Wu CL, Liao SF, Liu CH et al.: A pilot study of two different constraint-induced movement therapy interventions in children with hemiplegic cerebral palsy after botulinum toxin injection during preschool education. *Front Pediatr* 2020; 8: 557.