Faktori koji utječu na učinkovitost terapije botulinum toksina

Hardi, Dino

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:648715

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Dino Hardi

FAKTORI KOJI UTJEČU NA UČINKOVITOST TERAPIJE BOTULINUM TOKSINA

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Dino Hardi

FAKTORI KOJI UTJEČU NA UČINKOVITOST TERAPIJE BOTULINUM TOKSINA

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Diplomski rad je ostvaren na Medicinskom fakultetu u Osijeku.

Mentor: doc. prim. dr. sc. Svetlana Tomić, dr. med

Rad sadrži 24 lista i 9 tablica.

Zahvale

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svojoj mentorici doc. dr. sc. Svetlani Tomić, prim. dr. med., na stručnim savjetima, uloženom trudu i pomoći pri pisanju diplomskog rada.
S najvećim ponosom želim zahvaliti svojim roditeljima Marinku i Spomenki te bratu Mariju na pomoći, podršci i ljubavi koju su mi pružali tijekom mojeg školovanja.
Također, zahvaljujem svojoj djevojci Ivani na podršci, ljubavi, razumijevanju i strpljenju jer je uvijek bila uz mene tijekom studiranja i pisanja ovog rada.

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. Cervikalna distonija 1
1.1.1. Podjela 1
1.1.2. Etiologija 1
1.1.3. Terapija 1
1.2. Botulinum toksin 2
1.2.1. Struktura botulinum toksina 2
1.2.2. Mehanizam djelovanja botulinum toksina 3
1.2.3. Klinička primjena botulinum toksina 4
2. CILJ RADA 5
3. ISPITANICI I METODE 6
3.1. Ustroj studije 6
3.2. Ispitanici 6
3.3 Metode 6
3.4. Statističke metode 7
4. REZULTATI 8
5. RASPRAVA 16
6. ZAKLJUČAK 18
7. SAŽETAK 19
8. SUMMARY 20
9. LITERATURA 21
10. ŽIVOTOPIS 24

1. UVOD

1.1. Cervikalna distonija

Cervikalna distonija je poremećaj pokreta karakteriziran nevoljnom, trajnom ili repetitivnom kontrakcijom mišića koje dovode dio tijela u nepravilan položaj ili uzrokuju spore ponavljajuće pokrete. Također, često se naziva i spazmodički tortikolis, te pripada u grupu fokalnih distonija u kojoj su zahvaćeni mišići vrata, a ponekad i ramena. Treći je najučestaliji poremećaj pokreta, koji se češće javlja u ženskog spola srednje životne dobi (1).

1.1.1. Podjela

Bolesnici se klinički mogu prezentirati slijedećim tipovima cervikalne distonije: torticollis, torticaput, anterokollis, anterocaput, retrocollis, retrocaput, laterocollis, laterocaput, prednji, stražnji i lateralni sagitalni pomak (2).

1.1.2. Etiologija

Pacijenti s cervikalnom distonijom klasificirani su prema etiologiji u dvije skupine: primarni (idiopatski- može biti genetski ili sporadičan) ili sekundarni (simptomatski). Kod primarne cervikalne distonije obiteljska anamneza se ne povezuje s bolesti. S druge strane, sekundarna ili simptomatska cervikalna distonija može biti uzrokovana središnjom ili perifernom traumom, kod izloženosti antagonistima dopaminskog receptora, neurodegenerativnoj i heredodegenerativnoj bolesti te drugih stanja povezanih s abnormalnim funkcioniranjem bazalnih ganglija. U većini bolesnika s cervikalnom distonijom, etiologija nije identificirana, a poremećaj se najčešće klasificira kao primarni (3).

1.1.3. Terapija

Terapija cervikalne distonije je simptomatska. Ona uključuje potpornu terapiju i savjetovanja, fizikalnu terapiju, farmakoterapiju te centralnu i perifernu kiruršku terapiju. Jedini adekvatni terapijski pristup je kontinuirana primjena botulinum toksina, koja u znatnoj mjeri popravlja motoričke simptome i kupira bolnost te time poboljšava funkcionalnost i estetski izgled. Učinkovitost terapije ovisi o dostupnosti mišića koji su zahvaćeni za aplikaciju, dozi i vrsti botulinum toksina i kvaliteti tehničke izvedbe aplikacije. Veća mišićna aktivnost također pojačava efekt terapije (3).

1.2. Botulinum toksin

Botulinum toksin je neurotoksin kojeg proizvodi bakterija Clostridium botulinum te je jedna od najotrovnijih bioloških tvari. Bakterija Clostridium botulinum je gram pozitivna, anaerobna i sporogena bakterija koja nastanjuje biljke, vodu, tlo i probavni trakt životinja. Razlikujemo osam serotipova botulinum tokisna (A-H). Serotip A je najpotentniji toksin, a zatim slijede serotip B i F. Prva tri tipa - A, B i F - povezani su sa sistemskim botulizmom u ljudi (4). Botulizam se može pojaviti na dva načina. Može biti posljedica infekcije bakterijskim sporama koje proizvode i otpuštaju toksin u tijelu, u enteritičkom infekcijskom botulizmu, kada bakterija raste u crijevu. S druge strane može nastati kao posljedica ozljede, kada rana bude zaražena (5). Simptomi se javljaju naglo, 18 do 36 sati od ulaska botulinum toksina, premda mogu nastati i nakon 4 sata, i nakon 8 dana, od ulaska toksina. Rani simptomi su umor, vrtoglavica, zamagljenje vida, suha usta i poteškoće u gutanju i govoru. Bolest može napredovati u paralizu mišića vrata i ruku, zatim mogu biti zahvaćeni respiratorni mišići i mišići donjeg tijela, što može dovesti do smrtnog ishoda. Letalna doza botulinum toksina tipa A za čovjeka težine 70 kg iznosi 0,09-0,15 μg intramuskularno ili intravenozno, 0,70-0,90 μg inhalacijski te 70 μg oralno (6). Botulinum toksin tipa A prvi put je primijenjen kod strabizma 1981. godine. Nakon toga, botulinum toksin je odobren za liječenje poremećaja uzrokovanih pojačanom mišićnom kontrakcijom, autonomnih poremećaja i kronične boli. Najčešća primjena je u kozmetičke svrhe za ravnanje bora (4).

1.2.1. Struktura botulinum toksina

Botulinum toksin tip A je kompleks molekulske mase 900 kDa. Sastoji se od jednolančanog polipeptida (150kDa) koji je povezan s netoksičnim proteinima. Jednolančani polipeptid je biološki aktivna komponenta, dok s druge strane, netoksični proteini nisu fiziološki aktivni. Njihova je uloga zaštita i stabilizacija neurotoksina od proteolize. Botulinum toksin sastoji se od teškog lanca (100 kDa) vezanog preko disulfidne Cys-Cys veze za laki lanac (50 kDa). Teški lanac se sastoji od dvije domene od 50 kDa. C-terminalna domena je potrebna za visokoafinitetno vezanje toksina za neuron, a N-terminalna domena je uključena u membransku translokaciju toksina. S druge strane, laki lanac ima endoproteaznu aktivnost ovisnu o cinku te cijepa protein SNAP-25, kojim sprječava oslobađanje acetilkolina iz vezikule presinaptičkog neurona (7, 8).

1.2.2. Mehanizam djelovanja botulinum toksina

Botulinum toksin ometa prijenos živčanog signala blokirajući oslobađanje acetilkolina, glavnog neurotransmitera na neuromuskularnom spoju. Prilikom intramuskularne primjene botulinum toksina, on djeluje na neuromuskularnu ploču uzrokujući paralizu mišića inhibicijom oslobađanja acetilkolina iz presinaptičkih motoričkih neurona. Botulinum toksin ostvaruje svoje djelovanje na četiri mjesta u tijelu: neuromuskularnu ploču, autonomne ganglije, postganglijski parasimpatički živčani završetak i postganglijski simpatički završetak koji otpušta acetilkolin (4).

Oslobađanje acetilkolina nakon depolarizacije živčanog završetka posredovano je transportnim proteinskim lancem, topljivim kompleksom receptora SNARE. Nakon aplikacije botulinum toksina u ciljano tkivo, teški se lanac sa svojim C-terminalnim krajem veže za visokoafinitetne receptore, glikoproteinske strukture, koje se specifično nalaze na kolinergičkim živčanim završecima (8). Nakon specifičnog vezanja, sljedeći korak je proces internalizacije toksina u citosol. Toksin se internalizira procesom endocitoze, ovisno o temperaturi i energiji. Nakon toga dolazi do translokacije lakog lanca preko membrane endosoma kroz kanal, posredovana N-terminalnim krajem teškog lanca. Proces translokacije započinje pri niskom pH u endosomu koji pogoduje promjeni strukture toksina, njegovu ugradnju u membranu endosoma te redukciju disulfidne veze, odnosno odvajanje teškog i lakog lanca. Na kraju, laki lanac, o cinku-ovisna endoproteaza, cijepa protein SNAP-25. Botulinum toksin tipa A cijepa SNAP-25 tako da uklanja 9 aminokiselina s C-terminalnog kraja, dok s druge strane serotip E cijepa 26 aminokiselina s C-kraja. Zbog hidrolize komponenti kompleksa SNARE omogućena je egzocitoza acetilkolina, a zbog razlike u mjestu djelovanja različitih serotipova toksina, različito je i trajanja blokade te posljedično klinička primjena toksina. Proteolitička aktivnost botulinum toksina A traje preko 31 dan, dok ostali serotipovi imaju kraće djelovanje. Duljina djelovanja je obrnuto proporcionalna učestalosti primjene toksina, stoga dulje djelovanja botulinum toksina omogućuje manje učestalu primjenu toksina (9, 10).

Zbog nemogućnosti egzocitoze i nemogućnosti lučenja acetilkolina, neuromuskularna veza postaje paralizirana, te gubi funkcionalnost. Posljedično dolazi do remodeliranja neuromuskularne veze i stvaranje novih funkcionalnih ogranaka motoneurona, koji preuzimaju ulogu egzocitoze acetilkolina. Remodeliranje započinje klicanjem kratkih ogranaka već 4 dana nakon intramuskularnog injiciranja botulinum toksina, a proces obnove

funkcije egzocitoze traje 3 mjeseca nakon intramuskularne primjene botulinum toksina (9, 11).

1.2.3. Klinička primjena botulinum toksina

Prva primjena botulinum toksina ostvarena je u prosincu 1989. godine, a odobrila ju je FDA za liječenje strabizma, hemifacijalnog spazma i blefarospazma. Od 2002. godine, komercijani naziv Botox®, koristi se u kozmetici za privremeno reduciranje bora (4). Botulinum toksin blokira oslobađanje acetilkolina i na autonomnoj ploči žlijezda znojnica i žlijezda slinovnica, suznih žlijezda te glatkih mišića, stoga se koristi u kliničkim indikacijama u navedenim tkivima i organima (9). Koristi se za liječenje distonija, pretjerane aktivnosti glatkih mišića, kao što je ahalazija te kod pretjerane aktivnosti žlijezda, kao što je hiperhidroza. Zatim, botulinum toksin indiciran je za liječenje neuroloških poremećaja kao što su cervikalna distonija (tortikolis), za smanjenje frekvencije i smanjenje simptoma kod kronične migrene, fokalnog spasciteta pedijatrijskih bolesnika s cerebralnom paralizom, spasticiteta u odraslih osoba te za liječenje poremećaja mokraćnog mjehura (5).

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je:

- Utvrditi utjecaj demografskih faktora (dob, spol, indeks tjelesne mase - BMI) na terapijski odgovor nakon primjene botulinum toksina bodovan bolesnikovom subjektivnom procjenom poboljšanja motoričkih simptoma i bolnosti, latencijom pojave terapijskog odgovora, duljinom terapijskog odgovora i nuspojavama na primjenu botulinum toksina.
- Utvrditi utjecaj simptoma cervikalne distonije (dužine trajanje simptoma distonije i motoričke onesposobljenosti bodovane Tsui skalom) na terapijski odgovor nakon primjene botulinum toksina bolesnikovom subjektivnom procjenom poboljšanja motoričkih simptoma i bolnosti, latencijom pojave terapijskog odgovora, duljinom terapijskog odgovora i nuspojavama na primjenu botulinum toksina
- Utvrditi utjecaj doze botulinum toksina na terapijski odgovor bodovan bolesnikovom subjektivnom procjenom poboljšanja motoričkih simptoma i bolnosti, latencijom pojave terapijskog odgovora, duljinom terapijskog odgovora i nuspojavama na primjenu botulinum toksina

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je koncipirano kao retrospektivno (12).

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovao 41 ispitanik koji je obolio od cervikalne distonije te se liječi u Ambulanti za botulinum toksin na Klinici za neurologiju KBC Osijek. Podaci su se analizirali iz medicinske dokumentacije iz ambulante za botulinum toksin. Razdoblje prikupljanja podataka je bilo od 1. travnja 2018. do 1. svibnja 2018.

3.3 Metode

Za istraživanje se koristio upitnik konstruiran za potrebe ovog istraživanja gdje su se unosili slijedeći podaci: dob, spol, visina, težina, dužina trajanja simptoma cervikalne distonije, doza botulinum toksina, vrijeme (u danima) proteklo od aplikacije do prvog terapijskog učinka, duljina trajanja terapijskog učinka (u mjesecima) i nuspojave. Za potrebe statističke analize pacijente smo podijelili u grupe prema dobnom rasponu (20-40 godina, 41-60 godina i 60 i >60 godina), duljini terapijskog odgovora (do tri te tri i više od tri mjeseca), dozi botulinum toksina (do 200 IU te 200 i više IU) i ovisno o prisutnosti bolesti. Za procjenu težine motoričkih simptoma uzet će se podaci iz Tsui skale kojom se boduje tip cervikalne distonije prije aplikacije botulinum toksina. Tsui skala se sastoji iz 4 dijela. Prvi dio (A) definira tip distonije (tortikolis, nagib, ante - i retrokolis), drugi dio (B) definira da li su simptomi prisutni povremeno ili stalno, treći dio (C) boduje prisutnost elevacije ramena i u kojem stupnju, dok se u četvrtom dijelu (D) boduje prisutnost tremora i njegova težina. Ukupni rezultat se dobije prema formuli (AxB)+C+D. Što je ukupni zbir veći to su simptomi cervikalne distonije teži (13). Za subjektivnu procjenu poboljšanja pacijentovih simptoma analizirati će se Patient`s Global Impression of Change (PGIC) Scale. Na toj skali ispitanik boduje svoj terapijski odgovor na ovaj način: 1 – izrazito bolje, 2 – puno bolje, 3 – minimalno bolje, 4 – bez promjene, 5 – minimalno lošije, 6 – puno lošije, 7 – izrazito lošije (14).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli je testirana Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom i Kruskal Wallisovim testom. Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho–ρ). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha=0,05 (15). Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 41 ispitaniku, od kojih je 26 (63 %) žena i 15 (37 %) muškaraca. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 60 godina (interkvartilnog raspona od 47 do 68 godina) u rasponu od 26 do 77 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Podaci o dobi, indeksu tjelesne mase (ITM), ukupnom trajanju simptoma prije terapije, latenca pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije, duljina terapijskog odgovora, TSUI skala prva, PGIC motorika nakon prve aplikacije, PGIC bol nakon prve aplikacije i doza botulinum

	Broj ispitanika	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum	Maksimum
Dob (godine)	41	60 (47 – 68)	26	77
Indeks tjelesne mase (ITM) (kg/m^2)	41	25,67 (23,23 – 27,63)	16,71	38,89
Ukupno trajanje simptoma prije terapije (godine)	41	6 (2,5 – 11,5)	0,5	20
Latenca pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije (dani)	33	7 (3,5 – 16,25)	2	30
Duljina terapijskog odgovora (mjeseci)	32	2,5 (1,38 – 4,0)	0,5	8
TSUI skala prva	40	7 (5 – 9,75)	2	17
*PGIC motorika nakon prve aplikacije (%)	39	40 (15 – 70)	0	100
PGIC bol nakon prve aplikacije (%)	36	27,5 (0 – 78,75)	0	100
Doza botulinum toksina (IU)	41	170 (150 – 200)	70	250

*PGIC- Patients' Global Impression of Change Scale

Iako je bolnost bila više prisutna u bolesnika s laterokolisom, sagitalnim pomakom te miješanim tipom distonije, nema značajne razlike u bolnosti u odnosu na tip cervikalne distonije
(Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolnosti ovisno o tipu cervikalne distonije

	Broj / ukupno (%) ispitanika prema bolnosti			P*
	Nema bolnosti	Prisutna bolnost	Ukupno	
Tortikolis	9/13	7/26	16 (41)	0,40
Laterokolis	0	4/26	4 (10)	
Sagitalni pomak	0	1/26	1	
Miješani tip	4/13	14/26	18	
Ukupno	13/13	26/26	39 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 3. Ocjena povezanosti dobi, ITM, ukupnog trajanja simptoma, ukupnog trajanja simptoma od zadnje aplikacije i TSUI skale i doze botulinum toksina sa pokazateljima terapijskog odgovora

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (*P* vrijednost)							
	PGIC motorika nakon prve aplikacije		PGIC bol nakon prve aplikacije		Latenca pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije		Duljina terapijskog odgovora	
	Rho	P	Rho	P	Rho	P	Rho	P
Dob	0,155	0,35	0,043	0,80	-0,103	0,57	0,183	0,32
ITM	-0,039	0,82	0,057	0,74	0,032	0,86	-0,050	0,79
Ukupno trajanje simptoma (godine)	0,273	0,09	0,011	0,95	-0,244	0,17	0,202	0,27
TSUI skala	-0,187	0,25	0,012	0,94	0,140	0,44	0,038	0,84
Doza botulinum toksina (IU)	**-0,437**	**0,005**	-0,016	0,93	-0,246	0,17	-0,037	0,84

*ITM – indeks tjelesne mase

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost između dobi, indeksa tjelesne mase, ukupnog trajanja simptoma, TSUI skale i ukupne doze botulina s PGIC motorikom i boli nakon prve aplikacije, s latencom pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije te duljine terapijskog odgovora. Postoji samo značajna negativna povezanost između doze botulinum toksina i subjektivne procjene motoričkog odgovora bodovanog od strane pacijenta (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = -0,437$ $P = 0,005$).

Tablica 4. Terapijski odgovor prema dobi, spolu i indeksu tjelesne mase (ITM)

	Medijan (interkvartilni raspon) *P* vrijednost							
	‡PGIC motorika nakon prve aplikacije	*P*	‡PGIC bol nakon prve aplikacije	*P*	Latenca pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije	*P*	Duljina terapijskog odgovora	*P*
Spol								
Muškarci	50 (23 – 70)	0,17*	40 (0 – 80)	0,59*	4,5 (3,5 – 12)	0,33*	3 (1,8 – 4,5)	0,24*
Žene	30 (15 – 58)		7,5 (0 – 53,8)		10 (3,3 – 19,4)		2,5 (1 – 3)	
Dobne skupine								
do 40 godina	20 (13,8 – 75)		20 (0 – 63)		7,3 (2,4 – 16,3)		2,5 (1,5 – 4)	
40 - 60	45 (11,9 – 71,3)	0,82†	47,5 (0 – 53,8)	0,92†	7 (3,6 – 19,4)	0,75†	2,3 (1,1 – 3,9)	0,51†
> 60 godina	40 (25 – 70)		10 (0 – 80)		7 (3 – 14)		3 (1,8 – 6,3)	
Uhranjenost s obzirom na ITM								
Normalna TM (18,5-25)	50 (13,8 – 71,3)		0 (0 – 63)		8,5 (2,6 – 14,8)		2,5 (1,5 – 4)	
Pretili (25-30)	30 (15 – 65)	0,55†	45 (0 – 100)	0,54†	7 (3,5 – 18,8)	0,99†	2,5 (1,2 – 4,6)	0,98†
Izrazito pretili (>30)	55 (13,8 – 85)		27,5 (0 – 85)		4,5 (4,1 – 14,3)		3 (1 – 6,1)	

*Mann Whitney U test;†Kruskal Wallis test; ‡PGIC- Patients' Global Impression of Change Scale; ITM – indeks tjelesne mase

Nema značajnih razlika u terapijskom odgovoru bodovanom subjektivnom procjenom pacijenta vezano za motoriku, bolnost, latenciju terapijskog odgovora niti u duljini terapijskog odgovora u odnosu na spol ispitanika, dobne skupine i indeks tjelesne mase.

Nema značajne razlike u težini motoričkih simptoma, dobi ispitanika niti u trajanju simptoma prije početka liječenja, u odnosu na dužinu terapijskog odgovora (do tri mjeseca i više od tri mjeseca) (Tablica 5).

Tablica 5. Duljina terapijskog odgovora u odnosu na TSUI skalu, dob i trajanje simptoma prije početka liječenja

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na duljinu terapijskog odgovora		*P**
	do 3 mjeseca	> 3 mjeseca	
TSUI skala	6 (5 – 9)	7,5 (5,25 – 10,5)	0,43
Dob (godine)	56 (44 – 68)	64 (55 – 68)	0,49
Ukupno trajanje simptoma prije terapije (godine)	6 (1,5 – 9,5)	7 (3,25 – 14)	0,29

*Mann Whitney U test

Najučestalija nuspojava je disfagija kod 6 (15 %) ispitanika, mišićna slabost kod dva (5 %) ispitanika te ostalo kod 5 (12 %) ispitanika. Nema značajnih razlika u učestalosti nuspojava u odnosu na spol, dobne skupine i indeks tjelesne mase (Tablica 6).

Tablica 6. Razlike prema dobi, spolu i BMI prema učestalosti nuspojava

	Broj / ukupno ispitanika u odnosu na nuspojave				*P**
	Nema nuspojava	Mišićna slabost	Disfagija	Ostalo	
Spol					
Muškarci	17/25	1/2	3/6	3/5	0,57
Žene	8/25	1/2	3/6	2/5	
Dobne skupine					
do 40 godina	4/25	0	2/6	0	
40 - 60	10/25	2/2	1/6	1/5	0,39
> 60 godina	11/25	0	3/6	4/5	
Uhranjenost s obzirom na ITM					
Normalna tjelesna masa (18,5-25)	7/25	1/2	3/6	2/5	0,46
Pretili (25-30)	14/25	1/2	3/6	2/5	
Izrazito pretili (>30)	4/25	0	0	1/5	
Ukupno	25/25	2/2	6/6	5/5	

*Fisherov egzaktni test

Tip cervikalne distonije ne utječe na terapijski odgovor bodovan PGIC za motoriku, bol, latenciju pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije i duljinu terapijskog odgovora (Tablica 7).

Tablica 7. Terapijski odgovor prema tipu cervikalne distonije

	Medijan (interkvartilni raspon) *P* vrijednost							
	†PGIC motorika nakon prve aplikacije	*P**	†PGIC bol nakon prve aplikacije	*P**	Latenca pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije	*P**	Duljina terapijskog odgovora	*P**
Tip cervikalne distonije								
Tortikolis	45 (17,5 – 73,8)		0 (0 – 50)		7 (3,5 – 12,5)		2,5 (1,4 – 5,6)	
Laterokolis	60 (23,8 – 77,5)	0,64	60 (10 – 80)	0,28	4,5 (3,4 – 6,4)	0,46	2,5 (1,8 – 3,3)	0,90
Sagitalni pomak	40 (n = 1)		-		-		-	
Miješani tip	30 (10 – 66,3)		50 (0 – 88)		8,5 (2,8 – 19,4)		3 (1 – 4,8)	

*Kruskal Wallis test; †PGIC- Patients' Global Impression of Change Scale

Nema značajne razlike u subjektivnom motoričkom odgovoru bodovanom od strane bolesnika, te u subjektivnoj procjeni terapijskog odgovora što se tiče bolnosti, latenciji i dužini terapijskog odgovora u ovisnosti o dozi botulinum toksina (Tablica 8).

Tablica 8. Terapijski odgovor u odnosu na dozu botulinum toksina (do 200 IU i više od 200 IU)

	Medijan (interkvartilni raspon) *P* vrijednost							
	†PGIC motorika nakon prve aplikacije	*P**	†PGIC bol nakon prve aplikacije	*P**	Latenca pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije	*P**	Duljina terapijskog odgovora	*P**
Doza botulinum toksina								
< 200 IU	50 (26,3 – 73,8)	0,23	0 (0 – 76,3)	0,31	5,75 (2,5 – 15,6)	0,41	2,75 (1,8 – 4,6)	0,52
≥ 200 IU	40 (15 – 65)		45 (0 – 80)		7 (4 – 20)		2,5 (1,3 – 3,5)	

*Mann Whitney U test; †PGIC- Patients' Global Impression of Change Scale

Nema značajnih razlika u dozi botulinum toksina u odnosu na pojavu nuspojava (Tablica 9).

Tablica 9. Vrijednosti botulinum toksina (IU) u odnosu na pojavnost nuspojava

Nuspojave	Medijan (interkvartilni raspon) botulinum toksin (IU)	P*
Bez nuspojava	203,3 (170,6 – 230,4)	0,66
Mišićna slabost	218,3 (158,8 – 205)	
Disfagija	196,4 (144,3 – 221,8)	
Ostalo	206,4 (159,6 – 219,6)	

*Kruskal Wallis test

5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju obradili smo 41 ispitanika, od kojeg 26 ženskoga, a 15 muškoga spola s ciljem utvrđivanja faktora koji utječu na učinkovitost terapije botulinum toksina kod pacijenta oboljelih od cervikalne distonije. Uočili smo jedino negativnu korelaciju između doze botulinum toksina i subjektivnog poboljšanja motorike bodovanog od strane ispitanika koja je bila statistički značajna. Nismo uočili utjecaj dobi, spola, indeksa tjelesne težine, težine motoričkih simptoma i dužine trajanja simptoma distonije na subjektivno poboljšanje motorike i bolnog sindroma procijenjenog od strane ispitanika, latenciju pojave terapijskog odgovora, dužinu trajanja terapijskog odgovora niti učestalost nuspojava. Bolni sindrom je u naših ispitanika bio prisutan kod 100% ispitanika sa laterokolisom i sagitalnim pomakom te 77,6 % kod ispitanika sa mješovitim tipom distonije. U dvije velike studije, učestalost boli bila je prisutna kod 68%, odnosno 75% ispitanika sa idiopatskom cervikalnom distonijom. U kontroliranim studijama s Botoxom i Dysportom, između 63% i 88% pacijenata su izvijestili o poboljšanju boli što je bilo statistički značajno u usporedbi s placebom; u otvorenim studijama raspon boli kao odgovora je bio 65% (16, 17).

Disfagija je najčešća i potencijalno uznemirujuća nuspojava i njegova učestalost je zabilježena između 6 i 90%, a do neke mjere se zna javljati u oko 15% pacijenata (18). Od ostalih mogućih nuspojava spominju se suhoća usta (najviša stopa s tip B botulinum toksina od oko 50%), te neki stupanj slabosti vrata (osobito nakon bilateralnih injekcija mišića vrata) 15-60% (19). Analiziranjem pojavnosti nuspojava nakon primjene terapije u našem istraživanju uočeno je da je disfagija bila prisutna u svega 15% ispitanika, a mišićna slabost u 5% ispitanika, te da nije bilo razlike među spolovima i dobi vezano za učestalost nuspojava. Sve vrste longitudinalnih studija pružaju snažan dokaz da je botulinum toksin siguran i učinkovit u liječenju cervikalne distonije dugi niz godina. Sveukupno, otprilike jedna trećina pacijenata s cervikalnom distonijom prekine botulinum toksin terapiju. Najčešći razlog za prekid terapije je nedostatak koristi, često opisan kao primarni ili sekundarni izostanak odgovor. Očito nedostatak odgovora je rijetko povezan s pravim imunološki posredovanom rezistencijom na botulinum toksin. Ostali razlozi za prekid uključuju nuspojave, neugodnosti, troškove ili druge razloge (20).

Procjena mišićne grupe za aplikaciju te dostupnost mišića za aplikaciju bitna je za bolji terapijski odgovor kod pacijenta. Istraživanja pomoću elektromiografskog mapiranja igle u procjeni cervikalne distonije pokazala su da je klinički pregled sam po sebi nedovoljan za određivanje mišića koji doprinose distonskom kretanju. U usporedbi s elektromiografijom (EMG) i dijagnosticiranje mapiranjem, iskusni stručnjaci za poremećaje kretanja točno identificiraju samo 59% aktivnih mišića i vjeruju da 25% mišića koji sudjeluju u distoniju nakon EMG evaluacije ostaju u stanju mirovanja (21).

Dobra vještina primjene injekcije botulinum toksina također je jedan od čimbenika koji utječu na terapijski odgovor. Učinkovita primjena botulinum toksina zahtijeva posebnu obuku i detaljno znanje o vratnoj muskulaturi. Moguća nuspojava je sekundarni izostanak odgovora, a prema kontrolnoj studiji evaluacije čimbenika sekundarnog izostanka odgovora prilikom primjene botulinum toksina kod oboljelih od cervikalne distonije identificirana su četiri čimbenika značajno povezana s predviđanjem sekundarnog izostanka odgovora: prethodni kirurški zahvat povezanih s cervikalnom distonijom, prethodni složeni štetni događaj povezan s botulinum toksinom, korištenje neuroleptika te prosječna botulinum doza (22).

Istraživanja pokazuju da se zadovoljstvo pacijenta terapijom mjeri se u visokom postotku 50,7% očituje se kao vrlo zadovoljno, 42,6% bilo je djelomično zadovoljno. Zadovoljstvo pacijenata najniže je neposredno prije injekcije i najviše u trenutku potpunog učinka (23).

Naši rezultati ukazuju da dob, spol, indeks tjelesne mase, težina motoričkih simptoma, tip cervikalne distonije i dužina trajanja simptoma distonije ne utječu na terapijski odgovor. Negativna korelacija između doze botulinum toksina i terapijskog odgovora za motoričke simptome govori u prilog tome da čak ni doza botulinum toksina nije ključna u terapijskom odgovoru. Stoga bi zaključak našeg istraživanja bio da su vjerojatno dobar probir mišića i dobra tehnička izvedba kod aplikacije najbitnije odrednice dobrog terapijskog odgovora, no napominjemo da se rezultati ovog istraživanja trebaju interpretirati s oprezom zbog malog statističkog uzorka.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovi provedenog istraživanja može se zaključiti:

- Bolnost je više prisutna u bolesnika s laterokolisom, sagitalnim pomakom te miješanim tipom distonije.
- Postoji značajna negativna povezanost između doze botulinim toksina i subjektivne procjene motoričkog odgovora bodovanog od strane pacijenta.
- Nema značajnih razlika u terapijskom odgovoru bodovanom subjektivnom procjenom pacijenta vezano za motoriku, bolnost, latenciju terapijskog odgovora niti u duljini terapijskog odgovora u odnosu na spol ispitanika, dobne skupine i indeks tjelesne mase.
- Nema značajnih razlika u terapijskom odgovoru bodovanom subjektivnom procjenom pacijenta vezano za motoriku, bolnost, latenciju terapijskog odgovora niti u duljini terapijskog odgovora u odnosu na težinu motoričkih simptoma niti trajanje simptoma cervikalne distonije prije početka liječenja
- Najučestalija nuspojava je disfagija kod 6 (15 %) ispitanika, mišićna slabost kod 2 (5 %) ispitanika te ostalo kod 5 (12 %) ispitanika.
- Tip cervikalne distonije ne utječe na terapijski odgovor bodovan PGIC za motoriku, bol, latenciju pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije i duljinu terapijskog odgovora.
- Nema značajne razlike u subjektivnom motoričkom odgovoru bodovanom od strane bolesnika, te u subjektivnoj procjeni terapijskog odgovora što se tiče bolnosti, latenciji i dužini terapijskog odgovora u ovisnosti o dozi botulinum toksina.
- Nema značajnih razlika u dozi botulinum toksina u odnosu na pojavu nuspojava.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je bio utvrditi utjecaj demografskih faktora, simptoma cervikalne distonije te utjecaj doze botulinum toksina na terapijski odgovor nakon njegove primjene.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovao 41 pacijent koji je obolio od cervikalne distonije, koji se liječe u Klinici za neurologiju KBC Osijek. Za istraživanje se koristio upitnik gdje su se unosili: dob, spol, visina, težina, dužina trajanja simptoma, doza botulinum toksina, vrijeme (dani) proteklo od aplikacije do prvog terapijskog učinka, duljina trajanja primijenjenog botulinum toksina (mjeseci) i nuspojave. Za procjenu težine motoričkih simptoma korištena je Tsui skala te za subjektivnu procjenu poboljšanja simptoma korištena je PGIC skala.

Rezultati: Istraživanje je pokazalo da je bolnost više prisutna u bolesnika sa laterokolisom, sagitalnim pomakom te miješanim tipom distonije. Značajna negativna povezanost pronađena je između doze botulinim toksina i subjektivne procjene motoričkog odgovora bodovanog od strane pacijenta. Najučestalija nuspojava je disfagija kod 6(15 %), mišićna slabost kod 2 (5 %) te ostalo kod 5 (12 %) ispitanika. Tip cervikalne distonije ne utječe na terapijski odgovor bodovan PGIC za motoriku, bol, latenciju pojave terapijskog odgovora nakon prve aplikacije i duljinu terapijskog odgovora.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da su pacijenti koji su primali manju dozu botulinum toksina imali bolju subjektivnu procjenu terapijskog odgovora za motoriku. Nismo pronašli povezanost dobi, spola, težine motoričkih simptoma s terapijskim odgovorom. Za povoljan terapijski odgovor najbitnija je dobra procjena mišićne grupe koju treba aplicirati, dostupnost tih mišića aplikaciji i dobra vještina aplikacije onoga koji ga primjenjuje.

Ključne riječi: Cervikalna distonija, botulinum toksin, terapijski odgovor

8. SUMMARY

The aim of the study: The aim of the study was to determine the influence of demographic factors, symptoms of cervical dystonia and the effect of the botulinum toxin dosage on therapeutic response.

Subjects and Methods: 41 people in outpatient treatment with cervical dystonia were treated at KBC Osijek (Clinical Centre) Clinic for Neurology. A questionnaire constructed for the purpose of this study was used to include the following data: age, gender, height, weight, duration of cervical dystonia symptoms, botulinum toxin dosage, time (days) passed from application to first therapeutic effect, duration of applied botulinum toxins (months) and side effects. The Tsui scales were used to evaluate the severity of motor symptoms and the PGIC Scale was used for subjective assessment of symptoms improvement.

Results: The research has shown that pain is more present in patients with laterocolis, sagittal shift and mixed type of dystonia. Significant negative correlation was found between the botulinum toxin dosage and subjective patient-assessed motor response. The most common side effects after the administration of botulinum toxins are dysphagia in 6 (15%), muscular weakness in two (5%) and the rest in 5 (12%) subjects. The type of cervical dystonia does not affect the PGIC-rated motor response, the latency of the therapeutic response after the first application and the length of the therapeutic response.

Conclusion: The study has shown that patients who received a lower dosage of botulinum toxins had a better subjective evaluation of the therapeutic response to the motor symptoms. We haven't found correlations of age, gender, severity of motor symptoms with therapeutic response. For a favourable therapeutic response, the most important factor is a good estimate of the muscle group to be treated, the approachability of these muscles for the application and the good application skills of the one who applies it.

Keywords: Cervical Dystonia, botulinum toxin, therapeutic response

9. LITERATURA

1. Patel S, Martino D. Cervical Dystonia: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. Behav Neurol. 2013; 26(4): 275–282.

2. Finsterer J, Maeztu C, Revuelta GJ, Reichel G, Truong D. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. J Neurol Sci. 2015 Aug 15;355(1-2):37-43.

3. Velickovic M, Benabou R, Brin MF. Cervical dystonia pathophysiology and treatment options. Drugs. 2001;61(13):1921-43.

4. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. Indian J Dermatol, 2010, 55, 8-14

5. Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. BMJ, 2000, 320, 161–5.

6. Arnon, S M, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlet JG, Ascher MS i sur. Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA, 2001, 285, 1059-1070.

7. Dickerson TJ, Smith GR, Pelletier JC, Reitz AB. 8-Hydroxyquinoline and hydroxamic acid inhibitors of botulinum neurotoxin BT-A. Curr Top Med Chem. 2014;14(18):2094-102.

8. Dressler D, Adib SF. Botulinum Toxin: Mechanisms of Action. Eur Neurol 2005;53:3–9

9. Brian EC. Peripheral Receptor Targets for Analgesia: Novel Approaches to Pain Management. New Jersey, John, Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2009, str. 302-304.

10. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. Headache 2003;43:S16-S24.

11. De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci USA 1999 Mar 16;96(6):3200-5.

12. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

13. Wolfgang HJ, Harald H, Andrea S, Gerhard R. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. J Neural Transm. 2013 Mar; 120(3): 487–496.

14. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. Eur J Pain. 2004 Aug;8(4):283-91.

15. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.

16. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet. 1986 Aug 2;2(8501):245-7.

17. Jabeen A, Rukmini MK, Meena AK, and Borgohain R. Guidelines for the use of botulinum toxin in movement disorders and spasticity. Ann Indian Acad Neurol. 2011 Jul; 14(Suppl1): S31–S34.

18. Erbguth F: Das Krankheirsbild der zervikalen Dystonie ('Torticollis spasmodicus'). Regensburg, Roderer Verlag, 1996.

19. Singer C, Shulman LM, Parra A, Weiner WJ: Analysis of variables affecting botulinum toxin response in spasmodic torticollis. Ann Neurol 1994;36:317.

20. Jinnah HA, Cynthia LC, Perlmutter J, Lungu C, Hallett M., Longitudinal studies of botulinum toxin in cervical dystonia: Why do patients discontinue therapy?, Toxicon 06 Sep 2017, 147:89-95.

21. Lee LH., Chang WN., Chang CS. The finding and evaluation of EMG-guided BOTOX injection in cervical dystonia. Acta Neurol. Taiwan. 2004;13:71–76.

22. Ferreira JJ, Colosimo C, Bhidayasiri R, Marti MJ, Maisonobe P, Savary O, Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia, Parkinsonism & Related Disorders, 21, 2, (111), 2015.

23. Kapil DS, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia, Journal of Medical Economics, 15, 3, (419), 2012.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Dino Hardi

Datum i mjesto rođenja: 15. svibnja 1993., Osijek

Adresa: Ruđera Boškovića 5, Đakovo

Telefon: 097 713 76 28

E-mail: dino.hardi@gmail.com

Obrazovanje:

2000. – 2008. Osnovna škola 'Vladimira Nazora, Đakovo

2008. – 2012. Gimnazija Antuna Gustava Matoša, Đakovo

2012. - Medicinski fakultet Osijek, Studij medicine

Članstva

Član udruge SPORT MEFOS

Član TK Đakovo

Stručne aktivnosti:

Sudjelovanje u Poster sekciji na IX. kongresu Društva nastavnika opće/obiteljske medicine, na međunarodnom kongresu Suvremeni izazovi u skrbi bolesnika s multimorbiditetom u obiteljskoj medicini, Zagreb 2018.