

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Соловьева А.П., Архипов В.В., Горячев Д.В.

ПРОВЕДЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ С ВЫРАЖЕННЫМ СИНДРОМОМ СПАСТИЧНОСТИ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, 127051, Москва

♦ Предложена оригинальная методология для проведения ретроспективных клинических исследований по критериям «эффективность/безопасность» и фармакоэкономических по критериям «стоимость/эффективность». Приводятся результаты ретроспективного исследования медицинской документации у 169 пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП), которое достоверно показало, что применение препаратов ботулинического токсина типа А является важным интегральным компонентом в длительном лечении детей со спастическими формами ДЦП. Представлены результаты фармакоэкономического анализа лечения синдрома спастичности при ДЦП при применении в комплексе лечебных мероприятий препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; спастичность; препараты ботулинического токсина типа А; эффективность; безопасность; стоимость.

Для цитирования: Соловьева А.П., Архипов В.В., Горячев Д.В. Проведение сравнительной клинико-фармакологической оценки фармакотерапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 293-302.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-293-302>

Для корреспонденции: Соловьева Анна Петровна, главный эксперт ЦЭК ГЛС ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва,
E-mail: anna.solovyova@mail.ru

Solovieva A.P., Arkhipov V.V., Goryachev D.V.

CONDUCTING COMPARATIVE CLINICAL-PHARMACOLOGICAL EVALUATION PHARMACOTHERAPY PREPARATIONS OF BOTULINUM TOXIN A IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY SYNDROME WITH MARKED SPASTICITY

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051, Russian Federation

♦ The original methodology for retrospective clinical studies on the criteria of “efficiency/safety” and pharmacoeconomics on the criteria of “cost/effectiveness” is proposed. The results of a retrospective study of medical records in 169 patients with cerebral palsy, which showed that the use of drugs botulinum toxin type A is an important integral component in the long-term treatment of children with spastic forms of cerebral palsy. Presents the results of pharmacoeconomic analysis of the treatment of the syndrome of spasticity in cerebral palsy when used in the complex treatment of Dysport, Botox and Xeomin.

Keywords: cerebral palsy; treatment; spasticity; botulinum toxin type A preparations; efficacy; safety; cost.

For citation: Solovieva A.P., Arkhipov V.V., Goryachev D.V. Conducting comparative clinical-pharmacological evaluation pharmacotherapy preparations of botulinum toxin a in children with cerebral palsy syndrome with marked spasticity. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(5-6): 293-302. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-293-302>

For correspondence: Anna P. Solovieva, chief expert, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051, Russian Federation, E-mail: anna.solovyova@mail.ru

Information about authors:

Anna Petrovna Solovyova, <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

Vladimir Vladimirovich Arkhipov, <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Dmitry Vladimirovich Goryachev, <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.10.19

Accepted 13.12.19

Актуальность

В Российской Федерации по данным МЗ РФ распространенность зарегистрированных случаев ДЦП составляет 2,5 случая на 1000 родов. По последним статистическим данным в Москве проживает более 10000 паци-

ентов различного возраста с диагнозом ДЦП, из которых 4500 составляют дети и подростки.

Детский церебральный паралич (ДЦП) – это полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие поражения головного мозга в пренатальном, интрана-

тальном и раннем постнатальном периодах. ДЦП включает в себя гетерогенную группу клинических синдромов, общим для которых является не прогрессирующее нарушение двигательных функций и позы, при этом 80 % всех случаев составляют спастические формы.

Спастичность у детей с ДЦП приводит к формированию патологического двигательного стереотипа от минимального повышения мышечного тонуса в раннем возрасте до формирования контрактур в поздней резидуальной стадии заболевания, с последующей глубокой инвалидизацией, крайне дорогостоящей и финансово обременительной для государства и близких [1]. При этом важно отметить, что формирование контрактур и деформаций конечностей у детей с ДЦП нередко вызывает необходимость в хирургической коррекции. В связи с этим особую ценность представляют виды терапии, позволяющие избежать проведения хирургического вмешательства или позволяющие проводить операцию в более поздний период [2].

Многочисленные, как проспективные контролируемые, так и ретроспективные исследования препаратов ботулинического токсина показали высокую эффективность и хорошую переносимость данного вида терапии при лечении спастических синдромов при ДЦП [3].

В настоящее время медикаментозная локальная миорелаксация с применением лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А (БТА), подтвердивших свою эффективность и безопасность в РФ у детей, проводится, в большинстве своем, препаратами Ботокс® и Диспорт® [4].

Появление на отечественном фармацевтическом рынке различных препаратов БТА придает важность разработке и совершенствованию методологии оценки их эффективности и безопасности, изучению фармакоэкономических аспектов применения в клинической практике.

Высокая стоимость комплексной терапии пациентов с ДЦП и социальная значимость данного заболевания определяет актуальность настоящего исследования.

Цель работы. На основании ретроспективного экспертного анализа медицинских карт амбулаторных и стационарных больных, в том числе принимавших участие в исследовании по оценке эффективности и безопасности применения препаратов БТА Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®, провести клинико-экономический анализ «затраты – эффективность» и дать независимую оценку эффективности и безопасности применения препаратов БТА в терапии спастичности у детей с ДЦП.

Перед нами стояли следующие задачи:

1. На основании литературных данных об опыте применения различных оценочных инструментов разработать методологию и провести независимый клинический анализ медицинских карт для оценки эффективности и безопасности применения препаратов БТА при лечении синдрома спастичности у детей с ДЦП.
2. Оценить взаимосвязь эффекта терапии препаратами БТА с клинико-демографическими характеристиками.

3. Оценить отношение ожидаемой пользы с возможным риском применения препаратов БТА у детей с ДЦП старше 2 лет в различных возрастных группах с учетом риска развития нежелательных явлений.

Материал и методы

Для реализации цели и задач исследования на подготовительном этапе нами был проведен метаанализ литературы по вопросам международного и Российского опыта оказания помощи пациентам с ДЦП с синдромом спастичности.

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась по данным ретроспективного экспертного клинического анализа 189 медицинских карт пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, наблюдавшихся в ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» с 2015 по 2018 г.

Оценку эффективности терапии для проведения клинико-экономического анализа проводили по следующим шкалам:

- ♦ Ashworth scale (Шкала Эшворта – стандартная пятибалльная шкала для оценки тяжести спастического синдрома);
- ♦ GMFCS – (Gross Motor Function Classification System – шкала по оценке основных моторных функций).
- ♦ Динамика двигательных функций.

Критериями эффективности были: изменение объема движений (не менее 50% от исходного уровня по шкалам); изменение тонуса (до 1,5-2 баллов по шкалам);

Для проведения клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования¹» и ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования²». Части пациентам в исследуемых группах была проведена терапия в соответствии со стандартами оказания стационарной и амбулаторной медицинской помощи: «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе³» и «Стандарт специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе⁴», а также локальными стандартами учреждения [5].

В исследовании применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности; проведение клинико-экономического анализа; ана-

¹ Клинико-экономические исследования. Система стандартизации в здравоохранении, ОСТ 91500.14.0001-2002, приложение к приказу Минздрава России от 27.05.02 N163.

² ГОСТ Р57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования.

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 июня 2015 г. №349н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации)».

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. №340н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе».

лиз эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER), формирование выводов и рекомендаций.

В перечень прямых медицинских затрат входили: стоимость курса терапии препаратами Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®; стоимость инструментальных методов исследований и амбулаторно-поликлинической или стационарной помощи, стоимость медикаментозной терапии при развитии нежелательных явлений. Оценка затрат была проведена с использованием данных Государственного реестра предельных отпускных цен на препараты Диспорт®, Ботокс® и Ксеомин®, стоимости платных услуг в ЛПУ, а также стоимость медикаментозной терапии при развитии нежелательных явлений.

С целью стандартизации подходов к оценке на подготовительном этапе работы нами был проведен анализ методов оценки эффективности терапии препаратами БТА у детей с ДЦП, составлена сводная таблица методик, применяемых для оценки величины эффекта при применении препаратов БТА у детей с ДЦП по результатам анализа клинических исследований, проводимых с 1995 по 2017 гг. (в общей сложности было проанализировано 67 отечественных и зарубежных литературных источников) [6].

Проведенная работа позволила определиться с методологией проведения исследования, установить наиболее чувствительные показатели клинического эффекта терапии спастичности у детей с ДЦП.

В соответствии с разработанными критериями, нами осуществлялся отбор медицинских карт пациентов с ДЦП, проходивших лечение на базе поликлиники и стационара ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы».

При лечении синдрома спастичности у всех пациентов (по данным медицинской документации) использовались три препарата БТА – Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®.

Всего нами было проанализировано 189 карт. При этом в 169 (89,4%) случаях в документации была информация об эффективности проведенного лечения, в ряде карт — 12 (6,3%) трактовка была неоднозначна из-за отсутствия критичной информации (в частности, не были указаны изменения в объективном статусе пациентов после лечения, в ряде случаев не отражена динамика в шкалах, что затрудняло однозначную оценку эффективности лечения). Согласно документации, в 8 случаях (4,2%) эффекта от лечения не отмечено.

К проведению анализа принимались только те карты, в которых имелись: тщательные неврологические осмотры с применением ортопедических тестов и установленными формами ДЦП; определялась степень спастичности по модифицированной шкале Эшворта (степень 3 или 4); проводилось ЭМГ-исследование (наличие ЭМГ-активности в покое; амплитуда биопотенциалов мышечных мишеней при максимальном произвольном усилии, вовлечении мышц в патологические синергии; определе-

ние координаторных межмышечных взаимоотношений синергист — антагонист — феномен ко-контракции); имелись результаты стабиллографических и биомеханических исследований (в 58% случаев).

Медицинские карты к рассмотрению (в аспекте анализа «затраты — эффективность») не принимались, когда в процессе лечения дозы препаратов отличались от средних рекомендуемых значений по причине вовлеченности большего или меньшего количества мышечных элементов.

Карты, подлежащие анализу, были разбиты на 6 групп с оценкой эффективности в комплексной терапии и без: в первой и второй группе анализировались пациенты, у которых в составе комплексной терапии и без применялся препарат Ботокс® (88 карт), в третьей и четвертой группах применялся препарат Ксеомин® (32 карты), в пятой и шестой группах применялся препарат Диспорт® (69 карт). Информация о клинической эффективности в группах пациентов, получающих Ксеомин была в 31 случае (96,9 % карт), в группах, получающих Ботокс в 84 (95,5 % карт), в группах, получающих Диспорт — 54 случая (78,3%). Таким образом в исследование вошли карты 169 пациентов, из них 49% были мужского пола, 51% — женского.

По результатам ретроспективного анализа пациенты были разделены на 6 групп:

- ♦ группа 1 – Ботокс ($n=39$);
- ♦ группа 2 – Ботокс + комплексное лечение ($n=45$);
- ♦ группа 3 – Ксеомин ($n=18$);
- ♦ группа 4 – Ксеомин + комплексное лечение ($n=13$);
- ♦ группа 5 – Диспорт ($n=23$);
- ♦ группа 6 – Диспорт + комплексное лечение ($n=31$).

Рассматривались только медицинские карты пациентов в возрасте от 2 до 14 лет обоюбого пола с эквипарусной и эквинусной установкой стопы при спастической диплегии и гемипаретической форме ДЦП в случаях, когда спастичность икроножной мышцы составляла 2 балла и более по модифицированной шкале Эшворта. (табл. 1).

Доза препарата Ботокса® для инъекции в крупную и активную мышцу составляла 2-4 ЕД/кг массы тела ребенка. При этом доза препарата в небольшую мышцу составляла 1-2 ЕД/кг массы тела ребенка. Общая суммарная доза препарата на одну процедуру не превышала 200 ЕД. В возрасте ребенка до 6 лет общая допустимая доза рассчитывалась на массу тела пациента с распределением на целевые мышцы. При применении препарата Ксеомин® у детей суммарная доза препарата при введении в одну ногу составляла 4 ЕД/кг массы тела ребенка. Общая доза препарата для введения в процессе одной процедуры не превышала 200 ЕД. Доза препарата Диспорт составляла от 10 до 30 ЕД/кг, но не более 30 ЕД/кг или 1000 ЕД на пациента (меньшая из двух).

Стандартная терапия не включала миорелаксанты центрального действия (препарат Баклофен). Пациентам в группах с комплексной терапией проводилась физиотерапия, ЛФК, также при необходимости этапное гипсование и другие методы реабилитации.

Сравнение групп пациентов по состоянию на начало лечения

Характеристика		Показатель	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=18)	Группа 4 (n=13)	Группа 5 (n=23)	Группа 6 (n=31)	p
Пол	мужской	n (%)	12 (31%)	25 (56%)	10 (56%)	7 (54%)	11 (48%)	17 (55%)	0,235 ^{x2}
	женский		27 (69%)	20 (44%)	8 (44%)	6 (46%)	12 (52%)	14 (45%)	
Возраст, лет	Median	[Q1-Q3] Min max	8 [5,5-11]	11 [6-12]	9 [7-10]	5 [4-8]	8 [6-11,5]	8 [5,5-11]	0,119 ^K
	[Q1-Q3]		2 ...14	2 ...14	3 ...14	2 ...14	3...14	2 ...14	
	Min max								
Спастичность по шкале Эшворта, баллы	Median	[Q1-Q3] Min max	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	0,708 ^K
	[Q1-Q3]		2 ...4	2 ...4	2...3	2...4	2 ...4	2 ...4	
	Min max								
Уровень моторных функций по GMFCS	1	n (%)	5 (13%)	4 (9%)	1 (6%)	2 (15%)	3 (13%)	3 (10%)	0,749 ^Ω
	2		23 (59%)	27 (60%)	8 (44%)	5 (38%)	13 (57%)	18 (58%)	
	3		10 (26%)	11 (24%)	7 (39%)	5 (38%)	3 (13%)	7 (23%)	
	4		1 (3%)	3 (7%)	2 (11%)	1 (8%)	4 (17%)	3 (10%)	
	5		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Примечание. p-значение согласно: χ^2 — критерия Хи-квадрат Пирсона, Ω — критерия Фримана–Холтона, K — дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Условное обозначение показателей: n — число пациентов в группе, Median — медиана, [Q1-Q3] — интерквартильный размах (первый квартиль — третий квартиль), min...max — разброс значений (диапазон).

Расчёт курсовой стоимости лечения для одного пациента лекарственным препаратом Ботокс® составил 11905,06 рублей за упаковку (максимальная суммарная доза 200 ЕД — 2 упаковки), Ксеомин® 8743,79 рублей за упаковку (максимальная суммарная доза 200 ЕД — 2 упаковки), Диспорт — стоимость флакона, содержащего 500 ЕД — 14389,26 рублей, 300 ЕД 10900,00 рублей, при этом, если использовалось 520 ЕД, подсчитывались затраты на два флакона (по 500 ЕД и 300 ЕД). За основу были взяты утвержденные предельные отпускные цены, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, при этом не учитывалась предельная оптовая надбавка, НДС [7].

В анализе были учтены максимальные суммарные дозы вводимые пациентам согласно данным карт.

Также в затраты были включены: стоимость приёма врачей-специалистов, с учетом количества посещений в рамках исследования, затраты на проведение электро-

миографии (ЭМГ), затраты на сопутствующую терапию, затраты для лечения нежелательных реакций, возникших в период исследования.

Оценка эффективности

Во всех группах лечения наблюдалась положительная динамика — оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта снизилась (рис. 1). «Усы» на диаграмме соответствуют интерквартильному размаху, точечные значения — медианам.

Наличие динамики по анализируемому показателю было подтверждено с помощью дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,001$ в каждой группе пациентов (табл. 2). Балл по модифицированной шкале Эшворта перед началом лечения варьировал в диапазоне 2-4 и по этому показателю группы статистически значимо не различались ($p = 0,708$). Наибольшее снижение балла по модифицированной шкале Эшворта наблюдалось к ви-

Т а б л и ц а 2

Оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта

Группы	Оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта, баллы						p**
	Median [Q1-Q3] / min...max						
	визит 1		визит 2		визит 3		
Группа 1 (n=39)	3	[3-3]	2	[1,5-2,5]	2	[1,5-3]	<0,001
	2	...4	1	...3	1	...4	
Группа 2 (n=45)	3	[3-3]	1,5	[1-1,5]	1,5	[1-1,5]	<0,001
	2	...4	1	...2	1	...3	
Группа 3 (n=18)	3	[3-3]	2	[1,5-2,75]	2	[1,5-3]	<0,001
	2	...3	1	...3	1	...3	
Группа 4 (n=13)	3	[3-3]	1,5	[1-1,5]	1	[1-1,5]	<0,001
	2	...4	1	...2	1	...2	
Группа 5 (n=23)	3	[3-3]	2	[1,5-2]	2	[1,5-2]	<0,001
	2	...4	1	...3	1	...4	
Группа 6 (n=31)	3	[3-3]	1,5	[1-2]	1,5	[1-2]	<0,001
	2	...4	1	...2	1	...3	

Примечание. p-значение согласно: ** — дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики), p-value according to Friedmann analysis of variance (significance of dynamics).

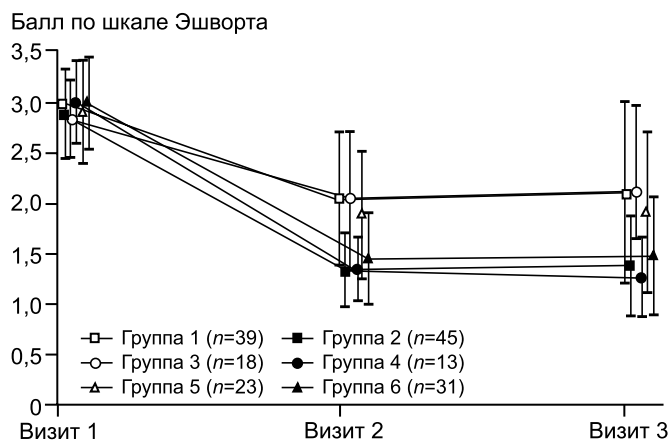


Рис. 1. Динамика балла по модифицированной шкале Эшворта.

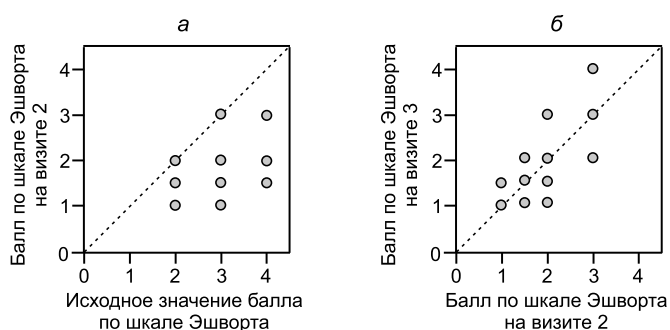


Рис. 2. Изменение индивидуальных оценок мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта в процессе исследования: а – изменение от визита 1 до визита 2, б – изменение от визита 2 до визита 3.

зиту 2, после которого к визиту 3 дальнейшего снижения в среднем не было.

Данные об изменении индивидуальных оценок мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта (рис. 2) свидетельствуют о том, что к визиту 2 редукция мышечной спастичности наблюдалась у 92% пациентов обеих групп. Оценка мышечной спастичности не изменилась у 8% пациентов. Ухудшения оценок не было. В период между визитами 2 и 3 улучшение оценок наблюдалось только у 18% пациентов. У 64% оценки мышечной спастичности остались на прежнем уровне, у остальных 18% пациентов оценки ухудшились (в том числе у 13% вернулись к исходному уровню).

Особенности динамики мышечной спастичности (см. рис. 1), состоят в том, что у пациентов с комплексным лечением регресс мышечной спастичности был более выражен, нежели без лечения. Так, на визите 2 медиана относительного снижения балла по модифицированной шкале Эшворта в группах без комплексного лечения (№ 1, 3, 5) составила 33%, в группах с комплексным лечением (№ 2, 4, 6) – 50% (табл. 3). К визиту 3 картина регресса мышечной спастичности в основном сохранилась, за исключением того, что в группе «Ксеомин + комплексное лечение», регресс увеличился с 50% до 67%.

В целом различия между шестью группами на визитах 2 и 3 по величине регресса мышечной спастичности были статистически значимы ($p < 0,001$). Попарное

сравнение вариантов лечения по анализируемому показателю (табл. 4) продемонстрировало то, что эффект не зависел от того, какой применялся препарат БТА и был обусловлен тем, было ли комплексное лечение или нет.

Взаимосвязь между эффектом (относительным снижением балла по модифицированной шкале Эшворта) и примененной дозой БТА была статистически не значима при $p > 0,05$ во всех группах (табл. 5).

Одновременно было выявлено, что во всех группах имеется статистически значимая отрицательная корреляция между эффектом (относительным снижением

Таблица 3

Сравнение групп по регрессу мышечной спастичности в процессе исследования

Группы	Регресс мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта (в сравнении с визитом 1), %			
	Median [Q1-Q3] / min...max			
	визит 2		визит 3	
Группа 1 (n=39)	33,3%	[25%-50%]	33,3%	[13%-50%]
	0%	...67%	0%	...67%
Группа 2 (n=45)	50,0%	[50%-67%]	50,0%	[50%-67%]
	25%	...67%	0%	...75%
Группа 3 (n=18)	33,3%	[6%-46%]	33,3%	[0%-46%]
	0%	...50%	0%	...67%
Группа 4 (n=13)	50,0%	[50%-67%]	66,7%	[50%-67%]
	33%	...67%	33%	...67%
Группа 5 (n=23)	33,3%	[29%-50%]	33,3%	[33%-50%]
	0%	...67%	0%	...67%
Группа 6 (n=31)	50,0%	[42%-67%]	50,0%	[33%-67%]
	33%	...67%	0%	...67%
<i>p</i>	<0,001		<0,001	

Примечание. *p*-значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение).

Таблица 4

Попарное сравнение групп по регрессу мышечной спастичности

Сравниваемые группы		<i>p</i>	
		визит 2	визит 3
1	2	<0,001	0,001
	3	>0,999	>0,999
	4	0,002	0,003
	5	>0,999	>0,999
	6	<0,001	0,007
2	3	<0,001	0,003
	4	>0,999	>0,999
	5	0,001	0,032
3	4	>0,999	>0,999
	5	>0,999	>0,999
	6	0,001	0,013
4	5	0,017	0,027
	6	>0,999	>0,999
5	6	0,011	0,110

Примечание. *p*-значение, согласно критерия Данна.

Т а б л и ц а 5

Анализ связи между эффектом (величиной регресса мышечной спастичности) и суммарной дозой БТА

Группы	Статистический показатель	
	τ -коэффициент Кендалла	p -значение
Группа 1 ($n=39$)	0,119	0,285
Группа 2 ($n=45$)	0,009	0,931
Группа 3 ($n=18$)	0,320	0,063
Группа 4 ($n=13$)	0,115	0,584
Группа 5 ($n=23$)	0,069	0,643
Группа 6 ($n=31$)	0,027	0,834
Все группы ($n=169$)	0,001	0,986

Т а б л и ц а 6

Анализ связи между эффектом (величиной регресса мышечной спастичности) и возрастом пациента

Группы	Статистический показатель	
	τ -коэффициент Кендалла	p -значение
Группа 1 ($n=39$)	-0,666	<0,001
Группа 2 ($n=45$)	-0,406	<0,001
Группа 3 ($n=18$)	-0,608	<0,001
Группа 4 ($n=13$)	-0,429	<0,001
Группа 5 ($n=23$)	-0,665	<0,001
Группа 6 ($n=31$)	-0,482	<0,001
Все группы ($n=169$)	-0,291	<0,001

балла по модифицированной шкале Эшворта) и возрастом пациента (табл. 6).

Статистически значимая динамика уровня двигательной активности в каждой из сравниваемых групп была подтверждена с помощью дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,001$ (табл. 7).

Исходно медиана уровня двигательной активности согласно критериям системы GMFCS во всех группах была одинаковой и составляла 2 (см. табл. 7). На визите 2 медиана уровня снизилась до 1,5-2, на визите 3 – до 1-1,5.

По уровню двигательной активности согласно критериям системы GMFCS группы в процессе исследования статистически значимо не различались ($p > 0,05$), что можно объяснить малой чувствительностью уровня моторных функций к изменению показателя мышечной спастичности.

Таким образом, при учете в качестве критерия эффективности GMFCS, сравниваемые препараты БТА одинаково эффективны как в условиях комплексного лечения, так и без него. При этом на фоне применения препаратов БТА комплексное лечение вносит существенный вклад в снижение мышечной спастичности детей с ДЦП.

Оценка безопасности

Воздействие препаратов БТА было однократным. В связи с особенностями вариантов дозирования Ботокса, Ксеомина и Диспорта степень воздействия препаратов БТА на пациентов была различной (табл. 8). Суммарная доза Ботокса варьировала в диапазоне 48–208 ЕД., для Ксеомина — 60–200 ЕД., для Диспорта — 168–520 ЕД.

Попарное сравнение вариантов лечения по примененной дозе (табл. 9) показало, что в группах, получивших Ботокс и Ксеомин, суммарная доза была близкой ($p > 0,05$). В группах, получивших Диспорт, доза в среднем была в 3,6 раза выше.

Анализ нежелательных реакций

Наличие нежелательных эффектов от применения препаратов оценивалось по жалобам пациентов и данным физикального осмотра. Всего у 169 пациентов,

Т а б л и ц а 7

Сравнение групп лечения по динамике уровня двигательной активности по GMFCS

Группы	Уровень моторных функций по GMFCS						p^{**}
	Median [Q1-Q3] / min...max						
	Визит 1		Визит 2		Визит 3		
Группа 1 ($n=39$)	2	[2-3]	2	[1,5-2,5]	2	[1,5-3]	<0,001
	1	...4	1	...3	1	...4	
Группа 2 ($n=45$)	2	[2-3]	1,5	[1-1,5]	1,5	[1-1,5]	<0,001
	1	...4	1	...2	1	...3	
Группа 3 ($n=18$)	2,5	[2-3]	2	[1,5-2,75]	2	[1,5-3]	<0,001
	1	...4	1	...3	1	...3	
Группа 4 ($n=13$)	2	[2-3]	1,5	[1-1,5]	1	[1-1,5]	0,007
	1	...4	1	...2	1	...2	
Группа 5 ($n=23$)	2	[2-3]	2	[1,5-2]	2	[1,5-2]	<0,001
	1	...4	1	...3	1	...4	
Группа 6 ($n=31$)	2	[2-3]	1,5	[1-2]	1,5	[1-2]	<0,001
	1	...4	1	...2	1	...3	
p^*	0,671		0,951		0,952		

Примечание. p -значение согласно: * — дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение); ** — дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики).

Таблица 8
Сравнение групп по примененной дозе БТА

Группа	Примененная доза БТА, Ед.			p
	Median [Q1-Q3]	min...max		
Группа 1 (n=39)	150	[96,5-191,5]	54 ...208	<0,001
Группа 2 (n=45)	95	[79-121]	48 ...153	
Группа 3 (n=18)	102	[83,75-110,5]	72 ...160	
Группа 4 (n=13)	115	[83-164]	60 ...200	
Группа 5 (n=23)	363	[239,5-452,5]	168 ...500	
Группа 6 (n=31)	367	[292-438]	220 ...520	

Примечание. p-значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение).

Таблица 9
Попарное сравнение групп по примененной дозе БТА

Сравниваемые группы		p
1	2	0,184
	3	>0,999
	4	>0,999
	5	<0,001
	6	<0,001
2	3	>0,999
	4	>0,999
	5	<0,001
	6	<0,001
3	4	>0,999
	5	<0,001
	6	<0,001
4	5	<0,001
	6	<0,001
5	6	>0,999

Примечание. p-значение согласно критерия Данна.

включенных в анализ, было зарегистрировано 10 нежелательных реакций (НР): 4 НР (40%) - местные реакции (гиперемия, боль в месте введения); 4 НР (40%) – ОРВИ; 2 НР (20%) – ринофарингит, фарингит.

Все НР были легкой степени выраженности. Серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Для статистического анализа были объединены все нежелательные явления, независимо от их причинно-следственной обусловленности, а частота НР оценивалась как отношение числа субъектов, у которых возникла НР, к числу субъектов, подверженных риску, т.е. принявших хотя бы одну дозу БТА. Нежелательные реакции имели место во всех группах. Сравнение групп лечения по числу пациентов, испытавших НР, показало, что по частоте НР группы статистически значимо не различались при $p=0,112$ (базовые сведения о частотах НР представлены в табл. 10).

В связи с тем, что степень воздействия БТА в группах статистически значимо различалась и с целью по-

вышения мощности статистических тестов, для анализа зависимости частоты НР от примененной дозы группы 1-4 и 5-6 были условно сгруппированы в две когорты (табл. 11). Анализ показал, что связь частоты развития НР и примененной дозой статистически не значима.

Таким образом, было продемонстрировано, что сравниваемые варианты лечения одинаково безопасны.

Клинико-экономический анализ. Затраты/эффективность Затраты

Суммарная стоимость лечения пациента, рассчитанная с учетом перечисленных выше факторов, варьировала в широких пределах: от 27,2 до 110,6 тыс. руб. Как показали результаты анализа, в группах с комплексным лечением суммарная стоимость была в среднем в 2,9 раз выше, нежели без комплексного лечения ($p<0,001$) (табл. 12, 13). При этом суммарная стоимость лечения не зависела от того, какой препарат БТА применялся ($p>0,05$).

При этом затраты на препараты БТА в структуре суммарной стоимости лечения в среднем составили 44% (медиана 14,4 тыс. руб.) в группах без комплексного лечения и 15% (медиана 14,2 тыс. руб.) — в группах с комплексным лечением.

Сравнение вариантов лечения по критерию «стоимость/эффективность»

Так как было показано, что суммарная стоимость лечения в основном обусловлена тем, было или нет комплексное лечение, и практически не зависит от того, какой препарат БТА применялся, статистический анализ пока-

Таблица 10
Статистическое сравнение частоты нежелательных реакций в группах лечения

Группы	Число пациентов (%)	
	с НР	без НР
Группа 1 (n=39)	1 (3%)	38 (97%)
Группа 2 (n=45)	1 (2%)	44 (98%)
Группа 3 (n=18)	1 (6%)	17 (94%)
Группа 4 (n=13)	3 (23%)	10 (77%)
Группа 5 (n=23)	2 (9%)	21 (91%)
Группа 6 (n=31)	2 (6%)	29 (94%)
p	0,112	

Примечание. p-значение согласно критерия Фримана-Холтона (межгрупповое сравнение).

Таблица 11
Корреляция между частотой развития нежелательных реакций и суммарной примененной дозой БТА

Группы (объем выборки)	Статистический показатель		
	примененная доза (Median), Ед.	точечно-бисериальный коэффициент корреляции	p-значение
1-4 (n=115)	105	-0,159	0,090
5-6 (n=54)	365	0,036	0,797

Таблица 12

Статистическая оценка суммарной стоимости лечения в сравниваемых группах пациентов

Группа	Стоимость, тыс. руб.				p
	Median [Q1-Q3]	min...max			
Группа 1 (n=39)	39,9	[30-40]	30,4	...51,8	<0,001
Группа 2 (n=45)	92,2	[92-102]	30,4	...102,0	
Группа 3 (n=18)	32,7	[27-33]	27,2	...36,0	
Группа 4 (n=13)	97,8	[95-98]	89,0	...103,6	
Группа 5 (n=23)	32,9	[29-33]	29,4	...42,6	
Группа 6 (n=31)	94,7	[91-95]	91,2	...110,6	

Примечание. p-значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение).

Таблица 13

Попарное сравнение групп по суммарным затратам на лечение

Сравниваемые группы		p
1	2	<0,001
	3	0,254
	4	<0,001
	5	>0,999
	6	<0,001
2	3	<0,001
	4	>0,999
	5	<0,001
3	4	<0,001
	5	>0,999
	6	<0,001
4	5	<0,001
	6	>0,999
5	6	<0,001

Примечание. p-значение согласно критерия Данна.

зателя «стоимость/эффективность» проводили трижды: для групп пациентов, у которых не было комплексного лечения (табл. 14), для групп пациентов с комплексным лечением (табл. 15) и для всех групп (табл. 16).

Как в когорте пациентов «без комплексного лечения» (группы 1, 3, 5), так и в когорте «с комплексным лечением» (группы 2, 4, 6) стоимость одного балла регресса мышечной спастичности статистически значимо не различалась при $p > 0,05$.

Попарное сравнение групп лечения показало, что неоднородность шести групп по показателю «стоимость/эффективность», выявленная с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, обусловлена статистически значимыми различиями на визите 2 между группами 1 и 6, 2 и 5, 4 и 5, 5 и 6, а на визите 3 — между группами 2 и 5, 4 и 5 (табл. 17), то есть между группами с комплексным лечением и без такого.

Поэтому по показателю «стоимость/эффективность» ни один из сравниваемых препаратов не имеет преимуществ перед другими. При этом из-за высокой сто-

Таблица 14

Сравнение групп пациентов без комплексного лечения по критерию «стоимость/эффективность»

Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы				p
	Median [Q1-Q3]	min...max			
Визит 2					
Группа 1 (n=39)	36,3	[28-47]	16,9	...518,3	0,269
Группа 3 (n=18)	29,8	[25-216]	17,0	...359,9	
Группа 5 (n=23)	29,9	[24-33]	15,7	...328,9	
Визит 3					
Группа 1 (n=39)	36,3	[26-185]	14,5	...518,3	0,155
Группа 3 (n=18)	31,2	[26-272]	13,0	...359,9	
Группа 5 (n=23)	29,9	[21-33]	15,7	...328,9	

Примечание. p-значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение).

Таблица 15

Сравнение групп пациентов с комплексным лечением по критерию «стоимость/эффективность»

Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы				p
	Median [Q1-Q3]	min...max			
Визит 2					
Группа 2 (n=45)	57,6	[44-64]	14,5	...92,5	0,700
Группа 4 (n=13)	55,7	[47-61]	38,0	...88,9	
Группа 6 (n=31)	59,2	[45-86]	43,4	...100,5	
Визит 3					
Группа 2 (n=45)	57,6	[44-67]	14,5	...922,1	0,571
Группа 4 (n=13)	46,6	[45-61]	38,0	...94,2	
Группа 6 (n=31)	59,2	[45-84]	36,4	...946,9	

Примечание. p-значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение).

Таблица 16

Сравнение всех групп пациентов по критерию «стоимость/эффективность»

Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы				p
	Median [Q1-Q3]	min...max			
Визит 2					
Группа 1 (n=39)	36,3	[28-47]	16,9	...518,3	<0,001
Группа 2 (n=45)	57,6	[44-64]	14,5	...92,5	
Группа 3 (n=18)	29,8	[25-216]	17,0	...359,9	
Группа 4 (n=13)	55,7	[47-61]	38,0	...88,9	
Группа 5 (n=23)	29,9	[24-33]	15,7	...328,9	
Группа 6 (n=31)	59,2	[45-86]	43,4	...100,5	
Визит 3					
Группа 1 (n=39)	36,3	[26-185]	14,5	...518,3	<0,001
Группа 2 (n=45)	57,6	[44-67]	14,5	...922,1	
Группа 3 (n=18)	31,2	[26-272]	13,0	...359,9	
Группа 4 (n=13)	46,6	[45-61]	38,0	...94,2	
Группа 5 (n=23)	29,9	[21-33]	15,7	...328,9	
Группа 6 (n=31)	59,2	[45-84]	36,4	...946,9	

Примечание. p-значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение).

Таблица 17

Попарное сравнение всех групп по критерию «стоимость/эффективность»

Сравниваемые группы		P	
		Визит 2	Визит 3
1	2	0,546	0,974
	3	>0,999	>0,999
	4	0,464	>0,999
	5	>0,999	0,862
	6	0,044	0,103
2	3	>0,999	>0,999
	4	>0,999	>0,999
	5	0,006	0,006
	6	>0,999	>0,999
3	4	0,678	>0,999
	5	>0,999	>0,999
	6	0,165	0,520
4	5	0,016	0,074
	6	>0,999	>0,999
5	6	<0,001	<0,001

Примечание. p-значение согласно критерию Данна.

имости комплексного лечения, несмотря на его значительный вклад в снижение мышечной спастичности пациентов, варианты без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели эффективности (по модифицированной шкале Эшворда) при наименьших суммарных затратах на 1 пациента по сравнению с комплексным лечением.

Обсуждение

На основании литературных данных об опыте применения различных оценочных инструментов были оптимизированы методологические подходы, показана взаимосвязь эффекта терапии препаратами БТА с клинико-демографическими характеристиками.

Предложенный в работе оригинальный дизайн исследования позволяет оценить отношение ожидаемой пользы с возможным риском отношения препаратов БТА у детей с ДЦП старше 2 лет в различных возрастных группах с учетом риска развития нежелательных явлений.

Впервые проанализирован отечественный опыт применения препаратов БТА в одном из ведущих учреждений в России ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗ города Москвы», в котором с 2006 г. только с применением препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) пролечено более 1000 детей с ДЦП. В связи с тем, что в лечении применялись различные препараты БТА, особое внимание при проведении данной работы уделено оценке фармакоэкономических аспектов.

Представленный материал, представляет большой интерес в плане анализа эффективности и безопасности проводимого лечения, комплексной фармакоэкономической оценки применяемых в ЛПУ медицинских технологий включающих использование препаратов БТА.

При проведении фармакоэкономической оценки установлено, что применение препаратов Ксеомин[®], Ботокс[®] и Диспорт[®] в терапии синдрома спастичности у пациентов с ДЦП, является в равной степени экономически целесообразной медицинской технологией из нашедших применение в клинике.

В тоже время из-за высокой стоимости комплексного лечения, несмотря на его значительный вклад в снижение мышечной спастичности пациентов, варианты без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели затраты/эффективности (по модифицированной шкале Эшворда), что требует проведения дальнейшего более длительного ретроспективного изучения.

В ходе работы было установлена отрицательная корреляция между возрастом пациентов и эффективностью проведенного лечения, что подтверждает необходимость раннего начала комплексного лечения детей с ДЦП.

Применение препаратов ботулинического токсина типа А является интегральным компонентом в длительном лечении детей со спастическими формами детского церебрального паралича. Совместно с физиотерапией и ортопедическим лечением это может в значительной степени помочь ребенку преодолеть необходимые двигательные этапы и сформировать предпосылки для вертикального положения и позднее - для ходьбы. При этом риск возникновения нежелательных реакций может существенно сказываться на частоте применения препарата, что ведет к необходимости проведения тщательной оценки соотношения польза/риск при назначении препаратов ботулинического токсина типа А у детей в различных возрастных группах на основе доказательной медицины.

Выводы

1. Методология исследования с использованием шкалы Эшворда и GMFCS позволяет оценить эффективность применения препаратов БТА у детей с ДЦП в различных возрастных группах. Целесообразно широкое применение этих шкал в рутинной врачебной практике специалистов по лечению детей с ДЦП.
2. Проведенное комплексное отечественное ретроспективное исследование достоверно показало, что применение препаратов ботулинического токсина типа А является важным интегральным компонентом в длительном лечении детей со спастическими формами ДЦП.
3. Обнаруженная обратная взаимосвязь между возрастом детей и эффективностью терапии с применением препаратов ботулинического токсина типа А Диспорт, Ботокс и Ксеомин (τ -коэффициент Кендалла=0,291, $p < 0,001$) подтверждает необходимость раннего начала лечения ДЦП.
4. Клинико-экономическая оценка с использованием анализа «затраты-эффективность» не позволила выделить преимуществ определенного препарата БТА при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП. Варианты терапии без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели эффектив-

ности (по модифицированной шкале Эшворта) при наименьших суммарных затратах на 1 ребенка по сравнению с комплексным лечением для всех препаратов БТА ($p < 0,001$, согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса).

5. Комплексный клинический и клинико-экономического анализ отечественного опыта применения препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП дает возможность персонализированной оценки соотношения польза/риск и может стать важным оценочным инструментом для оптимизации фармакотерапии при внедрении новых медицинских технологий в практику российского здравоохранения.
6. Предложенная в работе методика, позволяет обосновывать возможность достижения у детей эквивалентных результатов при применении различных препаратов БТА (включая воспроизведенные), входящих в перечень лекарственных средств, закупаемых за счет федерального бюджета.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Змановская В.А., Левитина Е.В., Попков Д.А., Буторина М.Н., Павлова О.Л. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт® в комплексной реабилитации детей со спастическими формами паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 7: 33-6.
2. Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Петрова С.А. Применение ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича, эффективная фармакотерапия. *Педиатрия*. 2013; 3: 14-20.

3. Eams N. W. A., Barker R., Gracham K. et al. The effect of botulinum toxin type A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev. Med. Child Neurol.* 1999; 41: 226-32.
4. Угрехелидзе Д.Т. Ягудина Р.И., Методологические аспекты проведения фармакоэкономического исследования терапии спастических форм детского церебрального паралича. *Фармакоэкономика. Теория и практика*. 2017; 5(2): 5-8.
5. Батышева Т.Т., Гузева В.И., Быкова О.В., Шиошвили В.А., Ногова Е.В., Флёрис Л.В. и др. *Лечение и реабилитация детей со спастическими формами церебрального паралича*. Методические рекомендации. Москва; 2016; 26.
6. Архипов В.В., Батышева Т.Т., Горячев Д.В., Соловьева А.П., Чебаненко Н.В., Современные методологические подходы к оценке эффективности лечения синдрома спастичности у детей с ДЦП при проведении клинико-экономического анализа. *Детская и подростковая реабилитация*. 2017; 1(29): 24-35.
7. Государственный реестр лекарственных средств, <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>

REFERENCES

1. Zmanovskaya VA, Levitina EV, Popkov DA, Butorina MN, Pavlova OL. Long-term use of botulinum toxin type A: Dysport® in the comprehensive rehabilitation of children with spastic forms of paralysis. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 7: 33-6. (in Russian)
2. Kurenkov A.L., Bursagova B.I., Kuzenkova L.M., Petrova S.A. The use of botulinum toxin type A in spastic forms of cerebral palsy, effective pharmacotherapy. *Pediatriya*. 2013; 3: 14-20. (in Russian)
3. Eams N. W. A., Barker R., Gracham K. et al. The effect of botulinum toxin type A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev. Med. Child Neurol.* 1999; 41: 226-32.
4. Ugrekheldidze D.T. Yagudina R.I., Methodological aspects of conducting a pharmacoeconomic study of the treatment of spastic forms of cerebral palsy. *Pharmacoeconomika. Teoriya i praktika*. 2017; 5 (2): 5-8. (in Russian)
5. Batysheva TT, Guzeva V.I., Bykova O.V., Shioshvili V.A., Nogova E.V., Fleoris L.V. et al. Treatment and rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy. *Guidelines*. Moscow; 2016; 26. (in Russian)
6. Arkhipov VV, Batysheva TT, Goryachev DV, Solovieva AP, Chebanenko NV, Modern methodological approaches to assessing the effectiveness of treatment of spasticity syndrome in children with cerebral palsy during clinical and economic analysis. *ZH. detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2017; 1(29): 24-35. (in Russian)
7. State Register of Medicines, <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>