

Соловьева Анна Петровна

Клинико-экономическое обоснование и оценка риска применения препаратов ботулотоксина А при лечении синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом.

**3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология
3.1.24 Неврология**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2021 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Горячев Дмитрий Владимирович**

доктор медицинских наук **Архипов Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Яворский Александр Николаевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пущинский государственный естественно-научный институт Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный научный сотрудник.

доктор медицинских наук, профессор **Зыков Валерий Петрович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии детского возраста, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «_____» _____ 2022 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу:

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Александр Сергеевич Духанин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой гетерогенную группу клинических синдромов, общим из которых является не прогрессирующее нарушение двигательных функций и позы, при этом 80 % всех ДЦП составляют спастические формы [Батышева Т.Т., 2011]. В среднем, встречаемость ДЦП в настоящее время составляет 1 на 500 новорожденных, с общим числом около 17 миллионов человек, имеющих этот диагноз в настоящее время [Graham Н.К. et al., 2016]. По последним статистическим данным в Москве проживает более 10000 пациентов различного возраста с диагнозом ДЦП, из которых 4500 составляют дети и подростки [ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, 2016]. 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 и последующей глубокой инвалидизации. В связи с этим особую ценность представляют виды терапии, позволяющие избежать проведения хирургического вмешательства или позволяющие проводить операцию в более поздний период [Змановская В.А. и др., 2014]. Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) включены в базисную терапию локальной спастичности при ДЦП во всех странах мира. Многочисленные исследования применения препаратов ботулинического токсина показали высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении спастических синдромов. В Федеральном законе № 61 «Об обращении лекарственных средств» статья 4, пункт 55 указано, что комплексная оценка лекарственного препарата должна включать в себя как анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата так и оценку экономических последствий его применения при оценке в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что обосновывает целесообразность клинико-экономических исследований. В настоящее время оценке риска фармакотерапии препаратами БТА уделяется пристальное внимание во всем мире. В 2005 году в исследовании, проведенном с использованием базы данных FDA, было описано 28 смертельных случаев во всех возрастных группах и нозологических формах, сопровождающихся проявлениями спастичности, после применения инъекций БТА [Cote T.R. et al., 2005]. По состоянию на 2020 год согласно Государственному реестру лекарственных средств в Российской Федерации у детей с 2 лет разрешены следующие препараты ботулинического токсина типа А: Ботокс®, производитель «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия, Диспорт®, производитель «Ипсен Фарма», Франция, Ксеомин®, Мерц Фарма ГмбХ и Ко.

КГаА, Германия. Получение фармакоэкономического обоснования для оптимизации применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП имеет важное научно-практическое значение, позволяя определить характер затрат на лечение пациентов с данным заболеванием, оценить переносимость разных препаратов ботулинического токсина типа А и разрабатывать рекомендации для оптимизации фармакотерапии с учетом пользы и риска применения у детей различных возрастных групп.

Цель научного исследования

На основании ретроспективного анализа дать сравнительную клинико-экономическую оценку эффективности и безопасности применения препаратов БТА Ботокс[®], Диспорт[®] и Ксеомин[®] в комплексном лечении синдрома спастичности у детей с ДЦП.

Задачи научного исследования

1. На основании данных литературы провести выбор критериев оценки эффективности и безопасности применения препаратов БТА при лечении синдрома спастичности у детей с ДЦП.

2. Оценить взаимосвязь эффекта терапии препаратами БТА с клинικο-демографическими характеристиками, оценить риски применения препаратов БТА у детей с ДЦП старше 2 лет в различных возрастных группах с учетом оценки частоты развития нежелательных реакций (НР).

3. Разработать предложения по клинико-экономической оптимизации применения препаратов БТА для лечения спастичности у детей с ДЦП.

4. Проанализировать безопасность применения препаратов БТА по данным литературы, базам данных ВОЗ (VigiBase) и «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор».

Научная новизна

Обоснован выбор шкалы Эшворта в качестве наиболее чувствительного показателя клинического эффекта терапии спастичности у детей с ДЦП. Разработана методологическая база для оценки эффективности, безопасности и проведения клинико-экономического анализа применения препаратов БТА у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности. Впервые проведен ретроспективный клинико-экономический анализ отечественного опыта применения препаратов Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®] у детей с ДЦП в лечебном учреждении. Впервые проведен анализ частоты, клинических проявлений нежелательных побочных реакций на примере препаратов БТА у детей с ДЦП по результатам клинических исследований и мирового опыта постмаркетингового применения, данных проведенного клинико-экономического анализа отечественного опыта применения, проведена сравнительная оценка нежелательных реакций у детей в различных возрастных группах в зависимости от выбора препарата.

Теоретическая и практическая значимость работы

С целью разработки и совершенствования подходов к управлению рисками фармакотерапии предложен вариант проведения клинико-фармакологической оценки терапии препаратами БТА у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности. Результаты исследования подтвердили сопоставимую эффективность лечения при применении препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП, при этом применение комплексной терапии в сочетании с применением препаратов БТА оказывает более выраженный эффект по всем оцениваемым параметрам, а эффективность лечения коррелирует с возрастом детей. Применение клинико-экономического анализа не позволило выделить преимуществ определенного препарата БТА при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП, а, следовательно, данные препараты сопоставимы. Показана высокая значимость мониторинга безопасности для оценки переносимости препаратов у детей в различных возрастных группах. Разработаны методические рекомендации по проведению клинико-фармакологической оценки фармакотерапии препаратами БТА у детей, а также рекомендации по мониторингу безопасности применения препаратов БТА у детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужили современные принципы фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований. Для решения поставленных задач использовано ретроспективное клинико-экономическое и ретроспективное фармакоэпидемиологическое аналитическое исследование.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность лечения при применении препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП является сопоставимой, при этом применение комплексной терапии в сочетании с применением препаратов БТА оказывает более выраженный клинический эффект по всем оцениваемым параметрам.

2. Продемонстрированная обратная связь между возрастом пациентов и эффективностью проведенного лечения подтверждает необходимость раннего начала комплексного лечения детей с ДЦП.

3. Применение клинико-экономического анализа не позволило выделить преимуществ определенного препарата БТА при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП.

4. Результаты анализа спектра выявленных нежелательных реакций показали, что все они соответствуют данным в инструкциях по медицинскому применению на препараты Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®], являются прогнозируемыми,

при этом имеется недостаточность сбора информации по нежелательным реакциям.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством проанализированных медицинских карт с использованием современных методик сбора первичной информации и статистической обработкой материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на результатах исследований.

Апробация работы

Основные положения работы и результаты исследований доложены: на VII междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 30–31 октября 2017 года); на Международной конференции «Научные основы поиска и создания новых лекарств», V съезд фармакологов (г. Ярославль, 14–18 мая 2018 г.), на заседании секции № 2 ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (2018 г.), на заседании ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (2019 г.), апробация состоялась на заседании ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России 28.11.2019 г.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала в разработке самой идеи, организации и проведении всех этапов исследования, при формировании цели и задач, выборе методов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Автором досконально изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на научных конференциях.

Соответствие паспорту специальности

Соответствие содержания диссертационной работы специальностям 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.24 Неврология, подтверждается целями и задачами, содержанием работы, использованием широкого спектра клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, апробацией работы на фармакологических и неврологических конференциях, симпозиумах и конгрессах, ее научной новизной и практической значимостью.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты настоящего исследования используются в деятельности Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Методические рекомендации «Варианты проведения клинико-

фармакологической оценки фармакотерапии препаратами ботулотоксина А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности», утверждены генеральным директором ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Олефиром Ю.В. 23 ноября 2018 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук, 2 публикации – в журналах, индексируемых Web of Science и в базе данных SCOPUS, 1 публикация – в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста, содержит: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Иллюстрирована 23 таблицами, 1 схемой, 1 графиком и 11 рисунками. Библиографический указатель включает 204 наименования, из них 20 отечественных и 184 иностранных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Настоящее исследование проводилось в два этапа. На первом этапе была составлена сводная таблица методик, применяемых для оценки величины эффекта при применении препаратов БТА у детей с ДЦП по результатам анализа опубликованных клинических исследований, проводимых с 1995 по 2017 гг. для выбора наиболее валидированных и достоверных шкал, позволяющих оценить эффективность терапии у детей с ДЦП. Для оценки клинического эффекта по выбранной шкале (табл.1) рассчитано стандартизованное различие с использованием метода анализа величины эффекта (Effect Size).

Таблица 1 – Оценка величины эффекта при применении препаратов БТА у детей с ДЦП по результатам клинических исследований

Исследование, автор, год	Шкала	Исходная величина	Величина эффекта и SD	Effect size (Δ/SD)*
Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy, Moore A.P. et al., 2008	GMFM	БТА 66,5 (SD= 23,8) плацебо 69,1 (SD= 25,1)	БТА 6, 8 (SD=6,0) плацебо 8,2 (SD=6,3)	0,23
	PEDI scaled score, Self-Care, Functional	БТА 57,2 (SD= 11,0) плацебо 55,1 (SD= 10,6)	БТА 10,1 (SD= 6,9) плацебо 12,6 (SD= 6,3)	0,38
	Mobility, Functional	БТА 56,0 (SD= 15,9) плацебо 55,2 (SD= 15,4)	БТА 8,9 (SD= 5,5) плацебо 9,6 (SD= 5,2)	0,13

Продолжение таблицы 1				
Effect of botulinum toxin with rehabilitation therapy on standing in children with spastic diplegic cerebral palsy, Gehan M. et al., 2010	MAS	БТА 3,133 (SD =0,7) Безтерапии 3 (SD =0,53)	БТА 1,6 (SD =0,57) Безтерапии 2,73 (SD= 0,59)	1,95
Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, Baker R., 2002; Dysport	Изменения динамического компонента сокращения икроножной мышцы (электрогониометрические измерения) GMFM (общая оценка на 4 неделе)	БТА 3,4 (SD =1,7) Плацебо 3,4 (SD =1,9)	БТА 1,6 (SD =1,4) Плацебо 3,3 (SD =1,9)	1,02
		БТА 73 (SD =19) Плацебо 70 (SD =17)	БТА 76 (SD =19) Плацебо 73 (SD =16)	0,17
		БТА 52 (SD =29) Плацебо 45 (SD =26)	БТА 57 (SD =29) Плацебо 49 (SD =27)	0,29
Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation, Bjornson K., 2007	QEK (EMG)	БТА 9,92 (SD =10,63) Плацебо 11,20 (SD =9,06)	БТА 4,8 (SD =14) Плацебо 3,2 (SD=8,2)	0,14
	Ashworth scale	БТА 2,50 (SD =64,9) Плацебо 3,0 (SD =82,5)	БТА 5 (SD =3) Плацебо 0 (SD=1,5)	2,11
The effect of botulinum toxin type A injection into the gastrocnemius muscle on sit-to-stand transfer in children with spastic diplegic cerebral palsy, EunSook Park, 2006	Изменения кинематических и кинетических параметров (конечный угол сгибания в коленном суставе) Максимальный момент разгибания колена	БТА 26,95 (SD =16,53) Плацебо 19,54 (SD =15,97)	БТА 20,87 (SD =11,20) Плацебо 17,2 (SD =13,20)	0,26
		БТА 0,13 (SD =0,05) Плацебо 0,20 (SD =0,11)	БТА 0,18 (SD =0,14) Плацебо 0,20 (SD =0,11)	0,16
The relief effect of botulinum toxin-a for spastic iliopsoas of cerebral palsy on children, Liu J.-J., 2014	MAS	БТА 2,14 (SD =0,93) Плацебо 2,31 (SD =1,07)	БТА 1,02 (SD =0,18) Плацебо 1,97 (SD =0,62)	1,47
	GMFM	БТА 64,5 (SD =9,76) Плацебо 63,2 (SD =11,45)	БТА 72,7 (SD =10,17) Плацебо 66,1 (SD =11,35)	0,61
Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial, Wallen M., 2007	COPM оценка производительности	БТА 3,1 (SD =1,3) Плацебо 3,2 (SD =0,7)	БТА 2,3 (SD =1,5) Плацебо 1,2 (SD =1,2)	0,81
	GAS	БТА 2,3 (SD =1,5) Плацебо 1,2 (SD =1,2)	БТА 42,3 (SD =13,7) Плацебо 32,9 (SD =10,3)	0,78

Примечание – Вычисления проводились по следующим формулам

$$d = M_1 - M_2 / \sigma_{pooled}, \text{ где } \sigma_{pooled} = \sqrt{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / 2}$$

В соответствии с полученным результатом анализа величины эффекта по данным выборки из исследований, наиболее чувствительными инструментами для оценки клинического эффекта БТА в лечении синдрома спастичности в исследуемой популяции у детей с ДЦП можно считать шкалу Эшворта и ее модификацию. Результаты оценки с использованием методов метаанализа, проведенного по совокупности исследований, для определения величины эффекта, а, следовательно, чувствительности первичных параметров эффективности для шкалы GMFM показали, что терапия БТА существенно не меняет значение по GMFM, в тоже время может быть использована в качестве оценки для обнаружения изменений при двигательной дисфункции у детей с церебральным параличом. Учитывая тот факт, что точная оценка изменения в двигательных навыках имеет важное значение для определения эффективности программ лечения у детей с церебральным параличом это является актуальным. Таким образом, для настоящего исследования были определены шкалы GMFM и шкала Эшворта. Однако при проведении ретроспективного анализа амбулаторных карт данных по шкале GMFM получено не было, но имелась оценка пациентов по системе глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System – GMFCS), которая также оценивает моторную функцию и близка к GMFM, поэтому она и была использована в исследовании. В процессе работы были выбраны критерии отбора, оптимизирована система подхода к вопросу клинико-фармакологического анализа медицинских карт, определены критерии включения/невключения для анализа подобранных медицинских карт с оценкой их соответствия методологическому протоколу проведения терапии. Для однородности материала в исследование включены медицинские карты пациентов, у которых применялись сопоставимые дозы вводимого препарата схожих форм ДЦП, что имеет принципиальное значение для оценки эффективности и безопасности применения препаратов БТА у детей с ДЦП. Далее нами было проведено комплексное ретроспективное исследование историй болезни пациентов с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности, проходивших лечение, в том числе участвовавших в клиническом исследовании в ГБУЗ «Научно-практический Центр Детской Психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» с 2015 по 2018 гг. Было проанализировано 189 карт пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с детским церебральным параличом, одним из ведущих симптомов в клинической картине у которых был синдром спастичности. При лечении синдрома спастичности в рассматриваемых медицинских картах использовались три коммерческих препарата БТА – Ботокс[®], Диспорт[®] и Ксеомин[®]. Доза препарата Ботокс[®] для инъекции в крупную и активную мышцу составляла 2–4 ЕД/кг массы тела ребенка. При этом доза препарата в небольшую мышцу составляет 1–2 ЕД/кг массы тела ребенка. Общая суммарная доза препарата на одну процедуру

составляла не более 200 ЕД. Общая допустимая доза рассчитывалась на массу тела пациента с распределением на заинтересованные 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. Сопутствующая комплексная терапия проводилась в соответствии со стандартами оказания стационарной и амбулаторной медицинской помощи: «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе» и «Стандарт специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе». Не принимались к рассмотрению медицинские карты в случаях, когда в процессе лечения дозы препаратов отличались от средних рекомендуемых значений по причине вовлеченности большего или меньшего количества мышечных элементов. 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 некорректности ведения медицинской документации (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. 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 Ботокс, была в 84 случаях (95,5 % карт), в группах, получающих Ксеомин, была в 31 случае (96,9 % карт), в группах, получающих Диспорт, – 54 случаях (78,3% карт). В исследование вошли карты 169 пациентов, из них 49% были мужского пола, 51% – женского (рисунок 1).

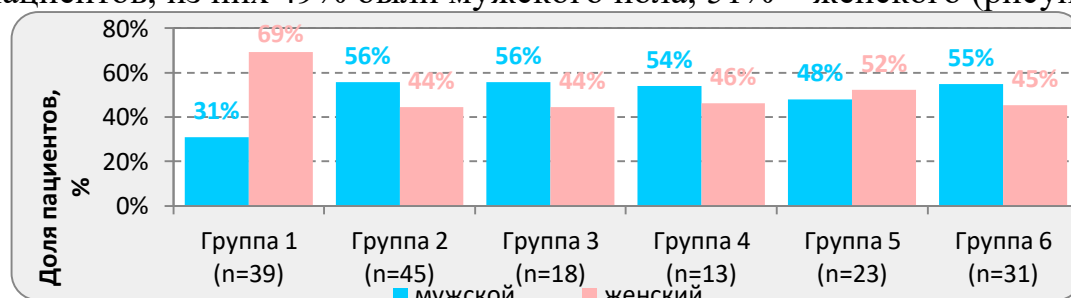


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу

Истории болезни для включения в исследование отбирались путем оценки соответствия с критериями включения в исследование. Рассматривались только медицинские карты амбулаторного и стационарного лечения пациентов в возрасте от 2 до 12 лет обоего пола с эквиноварусной 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. 2). Принимались к рассмотрению только те карты, в которых имелись: 1) неврологические осмотры с применением ортопедических тестов и установленными формами ДЦП; 2) определялась степень спастичности по модифицированной шкале Эшворта (степень 2–4); 3) проводилось ЭМГ-исследование (наличие ЭМГ-активности в покое; амплитуда биопотенциалов мышц-мишеней при максимальном произвольном усилии, вовлечении мышц в патологические синергии; определение координаторных межмышечных взаимоотношений синергист – антагонист – феномен ко-контракции); 4) имелись результаты стабิโลграфических и биомеханических исследований.

Таблица 2 – Статистическое 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	м/ж	n (%)	12 (31%) 27 (69%)	25 (56%) 20 (44%)	10 (56%) 8 (44%)	7 (54%) 6 (46%)	11 (48%) 12 (52%)	17 (55%) 14 (45%)	0,235 ^{χ²}
Возраст, лет		Median [Q1–Q3] min...max	8 [5,5–11] 2...12	11 [6–12] 2 ...12	9 [7–10] 3...12	5 [4–8] 2...12	8 [6–11,5] 3...12	8 [5,5–11] 2...12	0,119 ^K
Оценка мышечной спастичности по шкале Эшворта, б		Median [Q1–Q3] min...max	3 [3–3] 2...4	3 [3–3] 2...4	3 [3–3] 2...3	3 [3–3] 2...4	3 [3–3] 2...4	3 [3–3] 2...4	0,708 ^K
Уровень моторных функций по GMFCS	1 2 3 4 5	n (%)	5 (13%) 23 (59%) 10 (26%) 1 (3%) 0 (0%)	4 (9%) 27 (60%) 11 (24%) 3 (7%) 0 (0%)	1 (6%) 8 (44%) 7 (39%) 2 (11%) 0 (0%)	2 (15%) 5 (38%) 5 (38%) 1 (8%) 0 (0%)	3 (13%) 13 (57%) 3 (13%) 4 (17%) 0 (0%)	3 (10%) 18 (58%) 7 (23%) 3 (10%) 0 (0%)	0,749 ^Ω

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

Расчет стоимости лечения. Использованы утвержденные предельные отпускные цены согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 2018 г, при этом не учитывалась предельная оптовая надбавка, НДС. Анализ затрат на заболевание был представлен расчетом затрат на терапию по каждой из сравниваемых схем (затраты на ЭНМГ, препараты БТА, визиты наблюдения, комплексное лечение (ЛФК, массаж, физиотерапия и т.д.), а также затраты на медицинские манипуляции) и затраты в связи с НР. При сравнении вариантов лечения использовалась стоимость в соответствии с прейскурантом цен

на платные услуги лечебного учреждения. Стоимость примененного препарата рассчитывалась по введенной дозе и того факта, что из одного или при необходимости из двух-трех флаконов препарат вводили только одному пациенту, а неиспользованный препарат уничтожали. Расчет курсовой стоимости лечения для одного пациента 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, стоимость составляла два флакона (по 500 ЕД и 300 ЕД). В анализе были учтены максимальные суммарные дозы, вводимые пациентам, согласно данным карт. Другая терапия, получаемая пациентами, в том числе ранее назначенная пациентам, не учитывалась в работе. На втором этапе объектом исследования были все спонтанные сообщения о НР при применении препаратов БТА, по базе данных ВОЗ (VigiBase) и зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора с 1995 по 2017 годы. Определение степени достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и применением препаратов проводилось по шкале Наранжо [Naranjo С.А., 1981], при этом учитывались и анализировались только нежелательные реакции с высокой (определенной, вероятной и возможной) причинно-следственной связью. При установлении серьезности НР, использовались критерии, указанные в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

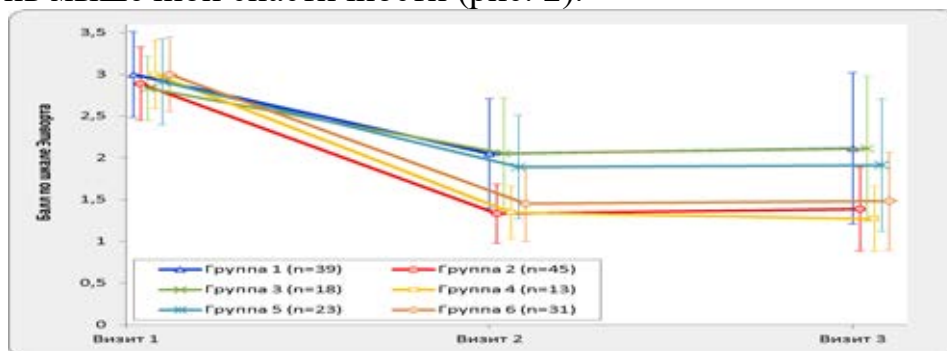
Статистический анализ. Анализ проводился на популяции ИТТ (*intent-to-treat*, подлежащая лечению популяция), определенной как группа из всех пациентов, получивших как минимум одну инъекцию. Показателями эффективности были: оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта в баллах (первичный показатель) и уровень моторных функций по системе GMFCS. Оценки эффективности были нацелены на выявление улучшений балльной оценки мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта, а также на снижении уровня нарушений моторных функций по системе GMFCS в результате лечения. Уровень значимости двусторонних статистических тестов принимался равным $\alpha=0,05$. Для всех количественных показателей, измеряемых в интервальной шкале, гипотеза о нормальном законе распределения была отвергнута при $p<0,05$, согласно теста Шапиро-Уилка. Поэтому применялись непараметрические методы статистики. Демографические данные и анамнез болезни пациента были рассмотрены для оценки сопоставимости групп при помощи соответствующих критериев (критерия Хи-квадрат Пирсона – для пола, критерия Фримана-Холтона – для уровня нарушений

моторных функций по системе GMFCS, дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса – для возраста и балла по модифицированной шкале Эшворта). Для оценки статистической значимости динамики в значениях показателей применялся непараметрический дисперсионный анализ Фридмана. В качестве описательной статистики использовались: варианты средних величин, медиана, интерквартильный размах, разброс значений (минимум и максимум), графическая интерпретация результатов. Для решения проблемы множественности при сравнении нескольких групп лечения применялись специальные методы: если по результатам дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса гипотеза об одинаковости средних рангов в группах отвергалась при $p < 0,05$, то для выявления различающихся между собой групп в парных сравнениях использовался критерий Данна. Для проверки статистической гипотезы о наличии/отсутствии статистической связи между частотой НР и примененной дозой БТА использовался корреляционный анализ – оценивался точечно-бисериальный коэффициент корреляции. Для проверки статистической гипотезы о наличии/отсутствии статистической связи между величиной регресса мышечной спастичности, оцениваемой по модифицированной шкале Эшворта, и примененной дозой БТА использовался корреляционный анализ – оценивался τ -коэффициент Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ методов оценки эффективности терапии препаратами БТА у детей с ДЦП по опубликованным данным результатов клинических исследований. В результате проведенной работы было принято решение, что для оценки с использованием анализа «затраты–эффективность», в качестве основного критерия целесообразно использовать Шкалу Эшворта и Шкалу глобальных моторных функций, так как они, в достаточно короткие сроки и при минимальных затратах, позволяют объективно оценить эффективность применения препаратов БТА.

Оценка эффективности. Во всех группах лечения наблюдалась положительная динамика – по модифицированной шкале Эшворта снизился уровень мышечной спастичности (рис. 2).



«Усы» на диаграмме соответствуют интерквартильному размаху, точечные значения – медианам.

Рисунок 2 – Динамика балла по модифицированной шкале Эшворта

Наличие динамики по анализируемому показателю было подтверждено с помощью дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,001$ в каждой группе пациентов (табл. 3). Балл по модифицированной шкале Эшворта перед началом лечения варьировал в диапазоне 2–4 балла и по этому показателю группы статистически значимо не различались ($p = 0,708$). Наибольшее снижение балла по модифицированной шкале Эшворта наблюдалось к визиту 2, после которого к визиту 3 дальнейшего снижения в среднем не было.

Таблица 3 – Статистическая оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта в группах лечения

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

* p – значение согласно дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики).

Данные об изменении индивидуальных оценок мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта свидетельствуют о том, что к визиту 2 редукция мышечной спастичности наблюдалось 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, иллюстрируемые диаграммами рисунка 2, 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. 4). 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%.

Таблица 4 – Статистическое сравнение групп лечения по регрессу мышечной спастичности в процессе исследования

Группа	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%] / 0...67%	33,3% [13–50%] / 0...67%
Группа 2 (n=45)	50,0 [50–67%] / 25...67%	50,0% [50–67%] / 0...75%
Группа 3 (n=18)	33,3% [6–46%] / 0...50%	33,3% [6–46%] / 0...67%
Группа 4 (n=13)	50,0% [50–67%] / 33...67%	66,7% [50–67%] / 33...67%
Группа 5 (n=23)	33,3% [29–50%] / 0...67%	33,3% [33–50%] / 0...67%
Группа 6 (n=31)	50,0% [42–67%] / 33...67%	50,0% [33–67%] / 0...67%
<i>p</i>	<0,001	<0,001

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

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 продемонстрировало, что эффект не зависел от того, какой применялся препарат БТА и был обусловлен тем, было ли комплексное лечение или нет. На фоне применения препаратов БТА комплексное лечение вносит существенный вклад в снижение мышечной спастичности детей с ДЦП.

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 (таблица 5).

Таблица 5 – Статистический анализ наличия/отсутствия связи между эффектом (величиной регресса мышечной спастичности) и суммарной примененной дозой БТА

Группа	Статистический показатель	
	τ -коэффициент Кендалла	<i>p</i> -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

Одновременно было выявлено, что во всех группах имеется статистически значимая отрицательная корреляция между эффектом (относительным снижением балла по модифицированной шкале Эшворта) и возрастом пациента (таблица 6).

Таблица 6 – Статистический анализ наличия/отсутствия 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

В процессе исследования во всех группах одновременно со снижением мышечной спастичности у пациентов наблюдались качественные изменения, связанные с уровнем двигательной активности согласно критериям системы GMFCS – увеличивалась доля пациентов с первым уровнем и уменьшалась доля пациентов с уровнями 3 и 4. Статистически значимая динамика уровня двигательной активности в каждой из сравниваемых групп была подтверждена с помощью дисперсионного анализа Фридмана при $p<0,001$ (таблица 7).

Таблица 7 – Статистическое сравнение групп лечения по динамике уровня двигательной активности согласно 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		

* p –значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение);

** p – значение согласно дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики)

Исходно медиана уровня двигательной активности согласно критериям системы GMFCS во всех группах была одинаковой и составляла 2. На визите 2 медиана уровня снизилась до 1,5–2, на визите 3 – до 1–1,5. По уровню двигательной активности согласно критериям, 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.

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

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	

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

Попарное сравнение вариантов лечения по примененной дозе 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 реакций при применении препаратов оценивалось по анамнестическим данным жалоб пациентов и физикального осмотра. Всего у 169 пациентов, включенных в анализ, было зарегистрировано 10 НР: 4 НР (40%) - местные реакции (гиперемия, боль в месте введения); 4 НР (40%) – ОРВИ; 2 НР (20%) – ринофарингит, назофарингит. Все НР были легкой степени выраженности. Серьезных НР не было. Для статистического анализа были объединены все нежелательные реакции, независимо от их причинно-следственной связи, а частота НР оценивалась как отношение количества субъектов, у которых возникло НР, к количеству субъектов, подверженных риску, т.е. принявших хотя бы одну дозу БТА. Нежелательные реакции имели место во всех группах. Сравнение групп лечения по количеству пациентов, испытавших НР, показало, что по частоте НР группы статистически значимо не различались при $p=0,112$ (базовые сведения о частотах НР представлены в таблице 9).

Таблица 9 – Статистическое сравнение частот НР в группах лечения

Группа	Количество 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			

* p – значение согласно критерия Фримана-Холтона (межгрупповое сравнение)

В связи с тем, что степень воздействия БТА в группах статистически значительно различалась и с целью повышения мощности статистических тестов, для анализа зависимости частоты НР от примененной дозы группы 1–4 и 5, 6 были условно сгруппированы в две когорты. Анализ показал, что связь частоты НР и примененной дозы статистически не значима.

Клинико-экономический анализ. Затраты/Эффективность

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 ($p < 0,001$, таблица 10). При этом суммарная стоимость лечения не зависела от того, какой препарат БТА применялся ($p > 0,05$).

Таблица 10 – Статистическая оценка суммарной стоимости лечения в 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	

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

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.

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 показателя «затраты/эффективность» проводился трижды: для групп пациентов, у которых не было комплексного лечения (таблица 11), для групп пациентов с комплексным лечением (таблица 12) и для всех групп (таблица 13).

Таблица 11 – Статистическое сравнение групп пациентов без комплексного лечения по критерию «затраты/эффективность»

Визит	Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы			p^*
		Median [Q1-Q3]		min...max	
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	
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	

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

Таблица 12 – Статистическое сравнение групп пациентов с комплексным лечением по критерию «затраты/эффективность»

Визит	Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы			p^*
		Median [Q1-Q3]		min...max	
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	
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	

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

Таблица 13 – Статистическое сравнение всех групп пациентов по критерию «затраты/эффективность»

Визит	Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы			p^*
		Median [Q1-Q3]		min...max	
2	Группа 1 (n=39)	36,3	[28–47]	16,9 ...518,3	<0,00 1
	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	
3	Группа 1 (n=39)	36,3	[26–185]	14,5 ...518,3	<0,00 1
	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	

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

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 «затраты/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, то есть между группами с комплексным лечением и без такого. Поэтому по показателю «затраты/эффективность» ни один из сравниваемых препаратов не имеет преимуществ перед другими. При этом из-за высокой стоимости комплексного лечения, несмотря на его значительный вклад в снижение мышечной спастичности пациентов, варианты без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели эффективности (по модифицированной шкале Эшворта) при наименьших суммарных затратах на 1 пациента по сравнению с комплексным лечением.

Далее был проведен анализ баз данных по нежелательным реакциям, зарегистрированным при применении данных препаратов. По базе данных ВОЗ (VigiBase) всего на препарат под торговым названием Ботокс® зарегистрировано 33630 спонтанных сообщений о НР за период с 1995 по 2017 годы. При этом сообщения о нежелательных реакциях у детей за период с 1995 по 2017 годы составили – 514 сообщений, которые были стратифицированы по возрасту детей следующим образом (рисунок 3): дети в возрасте 1–27 дней – 13 сообщений; дети в возрасте 28 дней – 23 месяца – 30 сообщений; дети в возрасте 2–11 лет – 325 сообщений; дети в возрасте 12–17 лет – 146 сообщений.



Рисунок 3 – Количество спонтанных сообщений (%) при применении препарата Ботокс® в зависимости от возраста детей

Наиболее частыми НР при применении Ботокса® были: нарушения зрения и инфекции; далее НР со стороны ЦНС и кожные реакции; реже по частоте нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, глаз, желудочно-кишечного тракта; на четвертом месте – нарушения со стороны дыхательной системы. База данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2017 г. содержит 3 сообщения о побочных реакциях при применении препарата Ботокс® у детей, в которых причинно-следственная связь с препаратом оценена как достоверная. В данных сообщениях указаны следующие НР: боль в месте инъекции, отек кожи локализованный, гиперемия кожи. В действующей инструкции по медицинскому применению на препарат Ботокс®, при

пострегистрационном применении указаны следующие побочные реакции: инфекционные и паразитарные заболевания, нарушения походки, сомноленция, парестезии, сыпь, миалгии и мышечная слабость, недержание мочи, падения, недомогание, боль в месте инъекции. Также имеются единичные спонтанные сообщения о случаях развития аспирационной пневмонии и развитии возможного системного распространения ботулотоксина.

На препарат Ксеомин в базе ВОЗ (VigiBase) зарегистрировано 38193 сообщений о нежелательных реакциях при применении препарата за период с 1995 по 2017 годы. При этом сообщения о НР у детей за период с 1995 по 2017 годы составили – 533 сообщения, которые стратифицировались по возрасту следующим образом (рисунок 4): дети в возрасте 1-27 дней – 11 сообщений; дети в возрасте 28 дней – 23 месяца – 33 сообщения; дети в возрасте 2–11 лет – 334 сообщения; дети в возрасте 12–17 лет – 155 сообщений.



Рисунок 4 – Количество спонтанных сообщений (%) при применении препарата Ксеомин® в зависимости от возраста детей

Наиболее частыми НР при применении препарата Ксеомин® были: общие нарушения; далее НР со стороны ЦНС, травмы и отравления, кожные реакции; реже по частоте, нарушения со стороны органа зрения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; на четвертом месте – нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани, дыхательной системы. База данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2017 г. не содержит сообщений о побочных реакциях при применении препарата Ксеомин® у детей. В действующей инструкции по медицинскому применению на препарат Ксеомин® при пострегистрационном применении указаны следующие побочные реакции: вирусные инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, отит, нарушения походки, сомноленция, парестезии, сыпь, миалгии и мышечная слабость, недержание мочи, падения, недомогание, боль в месте инъекции, астения. Также имеются единичные спонтанные сообщения при пострегистрационном применении о случаях развития гриппоподобного синдрома, реакций гиперчувствительности и нарушения дыхания.

Всего на препарат под торговым названием Диспорт® в базе ВОЗ (VigiBase) зарегистрировано 39061 спонтанных сообщений о НР за период с 1995 по 2017 годы. При этом сообщения о нежелательных реакциях у детей за период с 1995 по 2017 годы составили – 543 сообщений, которые были стратифицированы по возрасту детей следующим образом (рисунок 5): дети в возрасте 1–27 дней – 14 сообщений; дети в возрасте 28 дней – 23 месяца – 33 сообщения; дети в возрасте 2–11 лет – 339 сообщений; дети в возрасте 12–17 лет – 157 сообщений.



Рисунок 5 – Количество спонтанных сообщений (%) при применении препарата Диспорт® в зависимости от возраста детей

Наиболее частыми НР при применении Диспорт® были: общие нарушения и нарушения в месте введения; далее НР со стороны ЦНС и кожные реакции; нарушения зрения и инфекции; нарушения со стороны дыхательной системы; реже по частоте нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, глаз, желудочно-кишечного тракта. В базе данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2017 г. имеется 8 сообщений о НР при применении препарата Диспорт®, в которых причинно-следственная связь с препаратом оценена как возможная. Среди этих сообщений, НР встречались у детей в возрасте 2–11 лет в 7 сообщениях, а у детей в возрасте 12–17 лет в 1 сообщении. Были зарегистрированы следующие НР: инфекции, гематома, гипертермия, дерматит. В действующей инструкции по медицинскому применению на препарат Диспорт® при пострегистрационном применении у детей указаны следующие побочные реакции: гриппоподобные состояния, нарушения походки, миалгии и мышечная слабость, недержание мочи, падения, недомогание, реакции в месте инъекции, астения.

При сопоставлении полученных результатов мониторинга безопасности применения препаратами БТА анализируемых карт, данных VigiBase и базы данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» установлено, что структура и характер нежелательных реакций в целом являются сходными, отмечена аналогичная тенденция по системно-органным нежелательным реакциям и по возрастному диапазону. Наибольшая частота нежелательных реакций у пациентов возрастной группы 2–11 лет по всем базам данных свидетельствует о большей частоте применения препаратов БТА в данной популяции. В тоже время при анализе карт установлено, что имеется недостаточно полная информация о

нежелательных реакциях, в ряде случаев не проведена оценка причинно-следственной связи, в отдельных случаях отсутствовала информация о принятых мерах. Это свидетельствует о недостаточности мероприятий по мониторингу нежелательных реакций, по сбору информации, в том числе по сообщаемости медицинскими работниками о выявленных НР, малой осведомленности родителей и других членов семьи о побочных реакциях при применении препаратов БТА.

Выводы

1. Шкала Эшворта наиболее чувствительный инструмент оценки эффективности терапии спастичности у детей с ДЦП.
2. Обнаружена обратная взаимосвязь между возрастом детей и эффективностью терапии с применением препаратов ботулинического токсина типа А Диспорт, Ботокс и Ксеомин (τ -коэффициент Кендалла=0,291, $p<0,001$).
3. 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 эффективности (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).
4. Анализ безопасности терапии препаратами БТА продемонстрировал сходную структуру по системно-органным нежелательным реакциям и по возрастному диапазону, все имевшие место нежелательные реакции соответствуют данным инструкций по медицинскому применению и все они прогнозируемы.

Практические рекомендации

1. Методология исследования с использованием шкалы Эшворта и GMFCS позволяет оценить эффективность применения препаратов БТА у детей с ДЦП в различных возрастных группах. Целесообразно применение этих шкал в рутинной врачебной практике специалистов по лечению детей с ДЦП.
2. Комплексный клинический и клинико-экономического анализ с использованием критериев «затраты-эффективность» отечественного опыта применения препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП дает возможность персонализированной оценки соотношения польза/риски и может стать важным оценочным инструментом для оптимизации фармакотерапии при внедрении новых медицинских технологий в практику российского здравоохранения.
3. Предложенная в работе методика, позволяет обосновывать возможность достижения у детей эквивалентных результатов при применении различных препаратов БТА (включая воспроизведенные), входящих в перечень лекарственных средств,купаемых за счет федерального бюджета.

4. Изложенная в работе информация о возможных НР, способствует повышению информированности врачей и социально значимых лиц о рисках фармакотерапии препаратами БТА и акцентирует их внимание на особенностях симптоматики характерной при их возникновении, необходимости комплексной оценки индивидуального риска фармакотерапии при применении препаратов БТА у детей, четкого соблюдения протокола процедур и режимов дозирования в различных возрастных группах, необходимости своевременного репортирования при возникновении НР.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях:

1. **Соловьева А. П.** Базисные подходы к оценке эффективности лечения синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом препаратами ботулинического токсина типа А / Архипов В.В., Бунятян Н.Д., Горячев Д.В., Прокофьев А.Б., **Соловьева А.П.** // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т. 62. – № 5-6. – С. 54–62.

2. **Соловьева А. П.** Современные методологические подходы к оценке эффективности лечения синдрома спастичности у детей с ДЦП при проведении клинико-экономического анализа / Архипов В.В., Батышева Т.Т., Горячев Д.В., **Соловьева А.П.**, Чебаненко Н.В. // Детская и подростковая реабилитация. – 2017. – № 1 (29). – С. 24–34.

3. **Соловьева А. П.** Генетические предпосылки к возникновению детского церебрального паралича. / Архипов В.В, Казаков Р.Е, Евтеев В.А., Прокофьев А.Б., **Соловьева А.П.** // Детская и подростковая реабилитация. – 2019. – № 2 (38). – С. 5–11.

4. **Соловьева А.П.** Проведение сравнительной клинико-фармакологической оценки фармакотерапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности / **Соловьева А.П.**, Архипов В.В, Горячев Д.В. // Российский медицинский журнал. – 2019. –Т. 25. №5. – С. 293–302.

В других изданиях:

5. **Solovyova A.** Aspects of pharmacoeconomic analysis of the use of botulinum toxin in children / **Solovyova A.** Goryachev D. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. – 2015. – V. 388(Suppl 1). – P. s60.

6. **Соловьева А.П.** Препараты ботулотоксина А: вчера и сегодня. Отдельные данные оценки безопасности применения у детей в различных возрастных группах / **Соловьева А.П.**, Горячев Д.В. // Вестник Московского государственного областного гуманитарного института. серия: медико-биологические науки. – 2014. – №2. – С. 142–150.

7. **Соловьева А.П.** Некоторые аспекты фармакоэкономического анализа лечения детей с ДЦП препаратами ботулотоксина / **Соловьева А.П.**, Горячев Д.В./

/Сборник «Материалы к IV международной конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии: Актуальные вопросы (к 40-летию Клинической фармакологии в РФ) – 2014.– С. 56.

8. **Соловьева А.П.** Аспекты фармакоэкономического анализа и мониторинга нежелательных реакций при лечении спастичности у детей с ДЦП препаратами ботулотоксина типа А //Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. – 2015. – С. 373–374.

9. **Соловьева А.П.** Клинико-фармакологическая оценка фармакотерапии препаратами БТА у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности /**Соловьева А.П.**, Архипов В.В., Горячев Д.В. // Материалы к VIII Международному междисциплинарному научно-практическому конгрессу с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей». – 2018. –С.116.

10. **Соловьева А.П.** Анализ опыта применения различных оценочных инструментов, позволяющих судить об эффективности и безопасности препаратов БТА при лечении синдрома спастичности у детей // **Соловьева А.П.**, Архипов В.В. Экспериментальная и клиническая фармакология. V съезд фармакологов «Научные основы поиска и создания новых лекарств» Материалы съезда 14–18 мая 2018. – 2018. – С. 18.

11. **Соловьева А.П.** Клинико-фармакологическая оценка фармакотерапии препаратами БТА у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности /**Соловьева А.П.**, Архипов В.В., Горячев Д.В. // Второй национальный междисциплинарный конгресс с международным участием «Физическая реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации», 21–22 марта 2019, материалы конгресса. – 2019. – С.121.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИС – Автоматизированная информационная система

БТА – ботулинический токсин типа А

ДЦП – детский церебральный паралич

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

НР – нежелательная реакция

ЦНС – центральная нервная система