

Моделирование отдаленных результатов и риска смерти у пациентов с постинсультной спастичностью при проведении инъекций абоботулоксина в структуре реабилитации



Хатькова С.Е.^{1,2}, Гильвег А.С.²

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия; ²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия
¹Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23; ²Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, 3

На сегодняшний день отсутствуют российские и международные исследования, оценивающие долгосрочную эффективность ботулинотерапии (инъекций абоботулоксина — АбоБТА) на фоне проведения реабилитации у пациентов с постинсультной спастичностью с точки зрения их влияния на риск смерти от всех причин и развитие сердечно-сосудистых осложнений. В проведенном в Великобритании 10-летнем исследовании проанализировано влияние инъекций АбоБТА у пациентов со спастичностью после инсульта на отдаленные клинические (смертность от всех причин, развитие сердечно-сосудистых осложнений, продолжительность и качество жизни) и экономические (прямые медицинские расходы) результаты. Впервые была разработана модель для оценки клинической (продолжительность жизни с поправкой на ее качество) и экономической пользы проведения инъекций АбоБТА в структуре реабилитации по сравнению с реабилитацией без ботулинотерапии у пациентов с постинсультной спастичностью. Показано, что включение периодических инъекций АбоБТА в процесс реабилитации привело к снижению риска смерти от всех причин на 8,8%, увеличению продолжительности жизни на 13% (а с поправкой на ее качество — на 59% по сравнению с проведением реабилитации без ботулинотерапии) и показана эффективность с точки зрения затрат. Применение инъекций АбоБТА у пациентов со спастичностью после инсульта в структуре реабилитации экономически эффективно в долгосрочной перспективе и улучшает отдаленные результаты, включая выживаемость после инсульта.

Ключевые слова: инсульт; спастичность; инъекции абоботулоксина; реабилитация; экономическая эффективность.

Контакты: Светлана Евгеньевна Хатькова; hse15@mail.ru

Для ссылки: Хатькова СЕ, Гильвег АС. Моделирование отдаленных результатов и риска смерти у пациентов с постинсультной спастичностью при проведении инъекций абоботулоксина в структуре реабилитации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-60-68

Modelling long-term outcomes and mortality risk in patients with post-stroke spasticity during abobotulinum toxin injections as part of rehabilitation

Khatkova S.E.^{1,2}, Gilweg A.S.²

¹State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, FMBA of Russia, Moscow; ²National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Ministry of Health of Russia, Moscow
¹23, Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia; ²3, Ivan'kovskoye Shosse, Moscow 125367, Russia

To date, there are no Russian or international studies investigating the long-term efficacy of botulinum therapy (abobotulinum toxin injections — AboBTX) during rehabilitation in patients with post-stroke spasticity in terms of its impact on the risk of death from all causes and the development of cardiovascular complications. A 10-year study conducted in the United Kingdom analyzed the effects of AboBTX injections in patients with post-stroke spasticity on long-term clinical (all-cause mortality, cardiovascular events, length and quality of life) and economic (direct medical costs) outcomes. For the first time ever, a model was developed to evaluate the clinical (quality-adjusted life expectancy) and economic benefits of AboBTX injections in the structure of rehabilitation compared to rehabilitation without botulinum therapy in patients with post-stroke spasticity. It was shown that the inclusion of regular injections of AboBTX in the rehabilitation process resulted in an 8.8% reduction in the risk of death from all causes, a 13% increase in life expectancy (and by 59% in quality-adjusted terms compared to rehabilitation without botulinum therapy) and proved to be cost-effective. The use of AboBTX injections in patients with post-stroke spasticity as part of rehabilitation is cost-effective in the long term and improves long-term outcomes, including post-stroke survival.

Keywords: stroke; spasticity; abobotulinum toxin injections; rehabilitation; economic efficiency.

Contact: Svetlana Evgenievna Khatkova; hse15@mail.ru

For reference: Khatkova SE, Gilweg AS. Modelling long-term outcomes and mortality risk in patients with post-stroke spasticity during abobotulinum toxin injections as part of rehabilitation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-60-68

Постинсультная спастичность

В связи с тем что у части пациентов после инсульта существует высокий риск развития повторных событий, серьезных сердечно-сосудистых (СС) осложнений и смерти [1–3], а более чем у 30% из них развивается спастичность [4], значимо снижающая подвижность, физическую активность и работоспособность, необходимо проведение мероприятий по вторичной профилактике инсульта [5] с включением аэробной физической активности, борьбы с гиподинамией [4–6], способствующих физическому восстановлению.

Спастичность — это сенсомоторное нарушение, которое проявляется перемежающейся или длительной непроизвольной активацией мышц и развивается вследствие повреждения центральных пирамидных и экстрапирамидных путей, вовлеченных в осуществление двигательных команд [7, 8]. Она является причиной боли, дискомфорта, деформаций и становится серьезным препятствием при проведении физической реабилитации [4]. Помимо спастичности, у пациентов развивается целый комплекс моторных и немоторных симптомов, значимо затрудняющих реабилитацию [4, 8, 9].

В реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью используются различные физические, фармакологические методы и их комбинации для снижения мышечного тонуса и профилактики развития вторичных осложнений. В многочисленных исследованиях показано, что применение инъекций абоботулоксина (АбоБТА) в сочетании с реабилитацией безопасно и эффективно снижает спастичность в верхних и нижних конечностях [9, 10], улучшает результаты реабилитации [10, 11], уменьшает боль [12], повышает качество жизни (КЖ) пациентов [13]. Однако все они ограничивались наблюдением за пациентами в течение 2 лет. В связи с этим неизвестно, может ли связанное с регулярным проведением инъекций АбоБТА улучшение подвижности способствовать снижению риска СС-осложнений и смерти от всех причин. Чтобы оценить, как могут инъекции АбоБТА влиять на отдаленные результаты, была разработана модель 10-летней выживаемости, в которой сравнивались эффекты реабилитации с инъекциями АбоБТА и без них. Показано, что регулярное применение инъекций в структуре реабилитации повышает общую выживаемость у пациентов со спастичностью после инсульта на 8,8%, их КЖ — на 59% и обладает хорошим соотношением затрат и эффективности.

Несмотря на неуклонно повышающийся уровень оказания медицинской помощи пациентам с инсультом и внедрение мероприятий по его профилактике, распространенность его растет. Инсульт остается ведущей причиной инвалидизации взрослого населения [14]. Неуклонно увеличивается уровень летальности от инсульта и развития СС-осложнений [15]. Все это приводит к увеличению спроса на услуги по реабилитации, поиску наиболее эффективных методов восстановления пациентов. Поэтому Всемирной организацией здравоохранения был разработан план действий по борьбе с инсультом, определены целевые показатели и исследовательские приоритеты для улучшения мероприятий по борьбе с ним [16]. Одним из важнейших направлений является реабилитация. В структуре развивающихся после инсульта проблем основными являются двигатель-

ные, речевые и когнитивные нарушения [17]. Двигательный дефицит, возникающий примерно у 80% пациентов, ограничивает их подвижность, а в 50–70% случаев приводит к развитию осложнений (контрактур, боли и т. д.) и мешает социально-бытовой интеграции [18]. У 30–40% пациентов с двигательными нарушениями в разные сроки после инсульта (от нескольких недель до месяцев) развивается спастичность, которая мешает восстановлению функции конечностей и требует использования определенных методов для ее коррекции [19]. Спастичность развивается из-за повреждения центральных моторных и экстрапирамидных путей, вовлеченных в осуществление двигательных команд. Возникающее нарушение сенсомоторного контроля в конечностях проявляется перемежающейся или длительной непроизвольной активацией мышц [20]. Спастичность является причиной боли, дискомфорта и деформаций, а также серьезным препятствием для проведения реабилитации, в частности физических упражнений [21]. Поэтому необходимо предупреждать ее возникновение, а в случае ее развития своевременно бороться с ней, что повысит КЖ, снизит социальные последствия, экономические затраты и частоту инвалидизации. Практика последних лет и результаты проведенных исследований продемонстрировали важность физических упражнений у пациентов после инсульта и эффективность реабилитации в целом в отношении двигательных нарушений и спастичности [22], функционального восстановления, уменьшения количества повторных госпитализаций, смертности от всех причин и от СС-осложнений, а также частоты повторных инсультов в отдаленные сроки и повышения КЖ [23]. С высокой степенью доказательности показано, что длительное (в течение 2 лет) применение ботулинотерапии (инъекций АбоБТА) у пациентов со спастичностью верхних и нижних конечностей улучшает результаты реабилитации: повышает функциональную независимость [10, 11, 13], снижает боль, нагрузку на ухаживающих за пациентами лиц [24–26]. В последние годы в мире активно анализируется эффективность комбинаций различных реабилитационных стратегий, изменяющих нейропластичность центральной нервной системы и способствующих лучшему функциональному восстановлению. Многие методы внесены в клинические рекомендации и внедрены в практическое здравоохранение, используются в высокотехнологичных программах реабилитации. К ним относится и ботулинотерапия (*уровень доказательности — 1А*) [27]. Тем не менее продолжается поиск наиболее эффективных сочетаний методов, которые покажут свою результативность не только в отношении снижения спастичности, функциональном улучшении, но и в отдаленных исходах.

Модель 10-летней выживаемости после инсульта

Для лучшего понимания эффективности включения в реабилитацию инъекций АбоБТА в сравнении с проведением реабилитации без инъекций была разработана модель 10-летней выживаемости после инсульта с использованием программы Microsoft Excel: Microsoft Office 365 (Microsoft Corp., США). Методы, направленные на улучшение физического функционирования и сохранение подвижности у выживших после инсульта пациентов со спастичностью (тренировки для улучшения движений и баланса, кардиореспираторные и силовые тренировки, силовые упражне-

ния и др.), учитывались в реабилитационных программах. Были рассчитаны дополнительные затраты на единицу индекса качества жизни — продолжительность жизни в годах с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Years, QALY) и коэффициент эффективности дополнительных затрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) для комбинации реабилитации с инъекциями АбоБТА и без них. Авторами проведен обзор литературы с целью поиска данных для количественной оценки влияния инъекций АбоБТА на показатели инвалидности у пациентов с постинсультной спастичностью и связи между ними и отдаленными результатами (смерть и вторичные СС-осложнения у выживших после инсульта). После этого была разработана модель для оценки пользы для пациентов при использовании реабилитации с инъекциями АбоБТА и без них в отношении отдаленных результатов, продолжительности жизни, в том числе с поправкой на ее качество, и прямых медицинских затрат. Единственным функциональным результатом, позволив-

шим смоделировать влияние инъекций ботулотоксина на смертность от всех причин, оказался показатель функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM). Так, в одном из исследований, в котором изучалось влияние инъекций АбоБТА на показатель FIM и его увеличение после реабилитации, показана их связь со снижением риска смерти от всех причин у лиц, перенесших инсульт [28–30]. В разработанной модели у всех пациентов отслеживали нежелательные явления, продолжительность постинсультной спастичности, а также отдаленные результаты состояния здоровья и смерти. Информацию о состоянии здоровья получали из данных о выживаемости лиц, перенесших инсульт [12]. Предполагалось, что пациенты были подвержены реабилитации (с инъекциями АбоБТА или без них) в течение 10 лет. В смоделированной популяции пациентов учитывалось, что у значительной части выживших после инсульта [31–34] симптомы спастичности чаще развивались после первого события. Предполагалось, что базовые пока-

затели общей выживаемости лиц, перенесших инсульт, одинаковы у пациентов с симптомами спастичности и без них [12]. Вероятности выживаемости для каждого вида лечения были рассчитаны на основе смоделированных отношений рисков (ОР), вероятность нефатального повторного инсульта и СС-осложнений была получена из литературы [35, 36]. Данные об использовании ресурсов здравоохранения были основаны на анализе полезности затрат инъекций АбоБТА у пациентов со спастичностью верхних и/или нижних конечностей [37] (табл. 1) и улучшении КЖ (как значении полезности).

Сведения о почасовых расценках на медицинские услуги в местах проживания пациентов и в больницах, затратах на стационарные и амбулаторные медицинские услуги были получены из исследования [38] и данных Национальной службы здравоохранения (NHS) UK Cost Collection 2018/2019 [39] (табл. 2).

График инъекций АбоБТА был построен в соответствии с инструкцией по применению препарата в Великобритании [40]. Предполагалось, что пациентам, получавшим реабилитацию в комбинации с инъекциями АбоБТА, вводили препарат каждые 12 нед в течение 10 лет. Все затраты и выгоды для здоровья были снижены на 3,5%, согласно руководству Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) по методам оценки технологий [6].

Были проведены односторонний детерминированный анализ чувстви-

Таблица 1. *Базовые оценки использования ресурсов здравоохранения*

Table 1. *Basic estimates of resource consumption in the healthcare sector*

Параметр	Реабилитация	Реабилитация + инъекции АбоБТА
Средняя доза АбоБТА на 1 введение, ЕД	0	1170,8
Доля случаев введения АбоБТА: в амбулаторных условиях	0	0,075
в условиях дневного стационара	0	0,925
Продолжительность введения, ч	0	0,728
Повторные посещения специалиста по физической реабилитации (среднее число в год)	2,1	3,5
Реабилитация, ч/год: в дневном стационаре	1,76	14,85
в амбулаторных или домашних условиях	8,07	29,47
Необходимость в уходе на дому, ч/год	41,28	255,12
Вероятность необходимости приема баклофена: интратекально	0,011	0,00
перорально	0,23	0,23
Средняя доза баклофена, мг/сут: перорально	30,11	39,25
интратекально	0,08	0,0
Вероятность необходимости перорального приема габапентина	0	0,012
Средняя доза габапентина, вводимого перорально, мг/сут	0	450
Нежелательные явления ботулинотерапии (среднее число в год)	0	1
Вероятность развития ботулизма	0	0,0003
Электромиография в амбулаторных условиях	0	1
Посещения специалиста по физической терапии	0	6
Посещения невролога	0	1
Сеансы реабилитации в амбулаторных условиях	0	20

тельности (deterministic sensitivity analysis, DSA) путем изменения входных данных для ключевых переменных модели и вероятностный анализ чувствительности (probabilistic sensitivity analysis, PSA) с распределениями, назначенными ключевыми переменными модели, и показателями полез-

ности, определенными путем случайной выборки (1000 итераций) [41]. Вторым детерминированным анализ чувствительности был проведен для определения влияния оценок использования ресурсов на дополнительные затраты и показатель ICER на основе практики здравоохранения Вели-

Таблица 2. *Оценка стоимостных параметров реабилитации с введением ботулотоксина*
Table 2. *Estimation of cost parameters for rehabilitation with the introduction of botulinum toxin*

Параметр	Стоимость, ф. с.	Примечание
Стоимость и введение АбоБТА		
Стоимость флакона АбоБТА (доза 500 ЕД)	154	Dysport®, UK, Ex-MAN [40]
Расходы на введение препарата (в час): амбулаторно	47,33	Средняя стоимость услуг физического терапевта* по месту жительства — расчет по данным L. Curtis [38] Средняя стоимость услуг физического терапевта в стационаре — расчет по данным L. Curtis [38]
дневной стационар	49,67	
Медицинские услуги		
Последующие визиты (за один визит)	58,00	Единовременная стоимость амбулаторной реабилитации — данные о расходах NHS за 2018—2019 гг. [39]
Реабилитация в дневном стационаре (в час)	49,67	Средняя стоимость услуг физического терапевта в стационаре — расчет по данным L. Curtis [38]
Реабилитация в амбулаторных или домашних условиях (в час)	47,33	Средняя стоимость услуг физического терапевта по месту жительства — расчет по данным L. Curtis [38]
Уход на дому (в час)	27,29	Средневзвешенная стоимость ухода на дому в час (24 ф. с. в час в будний день, 30 ф. с. в час за личный прием в будний день; 25 ф. с. в час в дневное время в выходные дни, 30 ф. с. в час за личный прием в дневное время в выходные дни) — расчет по данным L. Curtis [38]
Установка интратекальной помпы	8764	Единовременная стоимость установки устройства для интратекального введения лекарственных препаратов для лечения неврологических заболеваний у лиц в возрасте 19 лет и старше — расчет на основе данных NHS о расходах за 2018—2019 гг. [39]
Стоимость баклофена (за 1 мг)	0,28	Средняя цена в Великобритании [40]
Стоимость баклофена для интратекального введения (за 1 мг)	5,42	Средняя цена в Великобритании [40]
Стоимость габапентина (за 1 мг)	0,06	Средняя цена в Великобритании [40]
Расходы при повторном инсульте	4750,71	Средняя стоимость госпитализации, инсульт — данные о расходах NHS за 2018—2019 гг. [39]
Расходы при развитии СС-осложнений	2366,94	Средняя стоимость госпитализации при фактическом или предполагаемом инфаркте миокарда — данные о расходах NHS за 2018—2019 гг. [39]
Нежелательные явления — ботулизм	199,00	За один случай
Электромиография	199,00	Предполагается, что эти затраты идентичны единовременным затратам на стандартные ЭЭГ, ЭМГ или другие исследования, позволяющие судить о нервно-мышечной проводимости у лиц 19 лет и старше в условиях стационара — данные о расходах NHS за 2018—2019 гг. [39]
Прием физиотерапевта в амбулаторных условиях	58,00	Единовременная стоимость амбулаторного приема физического терапевта — данные о расходах NHS за 2018—2019 гг. [39]
Прием невролога в амбулаторных условиях	177,00	Единовременная стоимость посещения невролога — данные о расходах NHS за 2018—2019 гг. [39]
Сеансы реабилитации в амбулаторных условиях	58,00	Единовременная стоимость амбулаторной физической реабилитации — данные о расходах NHS за 2018—2019 гг. [39]

Примечание. Ф. с. — фунты стерлингов. *Физический терапевт — врач физической и реабилитационной медицины.

кобритании [42]. Предполагалось, что оценка дополнительных затрат, хотя она и была ограничена включением лишь пациентов со спастичностью верхних конечностей, может отражать преимущества инъекций АбоБТА для лечения спастичности верхних и нижних конечностей при использовании ресурсов в клинической практике в Великобритании.

Использование ботулинотерапии при постинсультной спастичности

В качестве показателя эффективности, который был использован для моделирования влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин у пациентов после инсульта, получавших лечение по поводу спастичности, согласно обзору литературы, был определен балл FIM. Выжившие после инсульта, у которых отмечалось более значимое улучшение показателя FIM во время реабилитации, имели более низкий риск смерти от всех причин (ОР суммарного эффекта на 1 балл прироста FIM: 0,9626; 95% доверительный интервал 0,9245–1,0022) [29, 30]. У пациентов, получавших инъекции АбоБТА и реабилитацию, наблюдалось большее изменение FIM, чем у пациентов, получавших реабилитацию без инъекций [28]. Результаты моделирования показали, что добавление инъекций АбоБТА к реабилитации привело к снижению риска смерти от всех причин на 8,8%, относительноному увеличению продолжительности жизни на 12,8% и увеличению общих затрат (на 42 328 фунтов стерлингов за 10 лет, включая 9520 фунтов стерлингов на приобретение лекарственных препаратов и 743 фунта стерлингов на их введение; табл. 3).

Таблица 3. Результаты расчета стоимости лечения
Table 3. Results of the calculation of treatment costs

Категория	Параметр	Инъекции АбоБТА и реабилитация	Реабилитация	Абсолютная разница
Годы жизни	Вмешательство	5,15	4,56	0,59
	Повторный инсульт	0,06	0,06	0
	СС-осложнение	0,01	0,01	0
	Всего лет жизни	5,22	4,63	0,59
Повторный инсульт	Кумулятивный риск за 10 лет, %	42,7	43,7	-1,1
СС-осложнение	Кумулятивный риск за 10 лет, %	4,9	5,0	-0,1
Индекс QALY	Вмешательство	4,59	2,89	1,7
	Повторный инсульт	0,05	0,03	0,01
	СС-осложнение	0,01	0	0
	Всего QALY	4,65	2,92	1,71
Затраты (в фунтах стерлингов)	Приобретение АбоБТ-А	9520	—	—
	Введение АбоБТА	743	—	—
	Связанные с нежелательными явлениями	3	—	—
	Реабилитация	39 498	7867	31 631
	Повторный инсульт: госпитализация	1202	1112	90
	реабилитация	377	78,54	298
	СС-осложнение: госпитализация	66	61,28	5
	реабилитация	48	9,7	37
	Суммарные расходы	51 458	9129	42 328

Дополнительные затраты были обусловлены увеличением количества часов ухода на дому и проведением реабилитации у пациентов, получавших инъекции АбоБТА, по сравнению с пациентами без инъекций [43]. За 10-летний период наблюдалось существенное изменение индекса QALY у пациентов, которым проводились инъекции АбоБТА на фоне реабилитации (4,647 против 2,926 соответственно; см. табл. 3).

Коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) при проведении инъекций АбоБТА оказался ниже установленного верхнего порога в 30 тыс. фунтов стерлингов (что считается экономически эффективным использованием ресурсов в Великобритании) и составил 24 602 фунта стерлингов за единицу QALY. Все другие анализы сценариев показали, что сочетание инъекций АбоБТА и реабилитации обеспечивает экономию затрат в сравнении с проведением только реабилитации. Согласно национальным рекомендациям Великобритании, пациентам проводятся повторные инъекции, если симптомы спастичности возникают через 3–6 мес [44], в связи с этим были протестированы три различные схемы инъекций АбоБТА с неизменной ценой флакона: каждые 12 нед (3 мес), 16 нед (4 мес) и 24 нед (6 мес). Показатель ICER составил 21 618 – 24 602 фунта стерлингов.

Односторонний детерминированный анализ чувствительности был проведен для определения параметров модели, вносящих наибольшую неопределенность в результаты: уход на дому (т. е. количество часов и финансовые затраты), базовое отношение рисков для смертности от всех причин, влияние реабилитации с инъекциями АбоБТА (или без них) на функциональный исход, КЖ и стоимость флакона АбоБТА. Показатель ICER оставался ниже 30 тыс. фунтов стерлингов, за исключением низкого значения показателя состояния здоровья при проведении реабилитации с инъекциями АбоБТА в последующие годы и высокого значения отношения рисков смертности от всех причин (верхняя граница 95% доверительного интервала).

Совместная неопределенность параметров была исследована с помощью вероятностного анализа чувствительности. В анализе базового сценария стандартное отклонение параметров использования ресурсов здравоохранения (т. е. число повторных визитов в год, часов реабилитации в дневном стационаре в год, а также в амбулаторных условиях или на дому в год) было установлено на уровне 10% от детерминистического среднего значения [43]. Была построена кривая приемлемости экономической эффективности, чтобы проиллюстрировать вероятность того, что каждая стратегия является рентабельной при различных уровнях готовности оплаты (рис. 1). Получена

73% вероятность того, что комбинация реабилитации с инъекциями АбоБТА экономически более эффективна, чем без инъекций, при пороге показателя ICER в 30 тыс. фунтов стерлингов.

Второй анализ входных данных модели показал: вероятность того, что комбинация реабилитации с инъекциями АбоБТА будет экономически более эффективной, чем без них, при пороге показателя ICER в 30 тыс. фунтов стерлингов составила 68%.

Проведенное исследование показало, что применение инъекций АбоБТА совместно с реабилитацией может снизить риск смерти от всех причин на 8,8%. Впервые была проведена количественная оценка возможного увеличения выживаемости, связанного с улучшением функции конечностей и общей физической активностью, у лиц с постинсультной спастичностью [45] с ограничением подвижности, которая затрудняет выполнение физических упражнений и следование рекомендациям по преодолению гиподинамии [4, 13], а также повышает риск развития повторного инсульта [35, 36, 46] и серьезных неблагоприятных СС-осложнений.

В разработанной модели влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин впервые использованы функциональный исход или инвалидность в качестве связующей переменной. Учитывая отсутствие долгосрочных исследований применения инъекций АбоБТА при постинсультной спастичности, эффекты лечения были смоделированы на основе трех исследований: в одном оценивалось влияние инъекций АбоБТА на показатель FIM у пациентов с постинсультной спастичностью, в двух других найдена статистически значимая связь между увеличением балла FIM вследствие реабилитации после инсульта и риска смерти от всех причин [28–30].

Поскольку работ, посвященных полезности затрат на лечение у выживших после инсульта со спастичностью, немного, анализ был выполнен с учетом данных Национальной службы здравоохранения Италии об использовании ресурсов здравоохранения у выживших после инсульта со спастичностью верхних или нижних конечностей [43]. Он показал, что сочетание реабилитации с инъекциями АбоБТА приводит к большему приросту показателя КЖ и увеличению показателя полезности затрат для итальянской системы здравоохранения и социальных перспектив соответственно. Сходные выводы получены и в данном исследовании: увеличение показателя QALY в 1,71 раза и показателя ICER в размере 24 602 фунтов стерлингов за единицу QALY (рис. 2). В некоторых фармакоэкономических

краткосрочных исследованиях, оценивающих пользу инъекций АбоБТА по сравнению с другими методами лечения спастичности верхних конечностей у взрослых после инсульта [43, 48–51], показана экономическая эффективность инъекций, однако в них не пытались количественно оценить влияние реабилитации на смертность или вторичные СС-осложнения [46, 48, 50].

Обширный анализ чувствительности показал, что инъекции АбоБТА являются экономически эффективными. В вероятностном анализе 73% симуляций показатель ICER был ниже 30 тыс. фунтов стерлингов. Сценарий, учитывающий альтернативные источники данных об использовании ресурсов [48, 49], выявил более низкое использование ресурсов дневных стационаров или специалистов физической реабилитации, поэтому применение инъекций АбоБТА сэкономило средства и было связано с отрицательным показателем ICER. Кроме того, в базовом сценарии предполагалось, что пациенты получали инъекции АбоБТА в течение 10 лет с интервалом между инъекциями 12 нед (согласно инструкции по применению

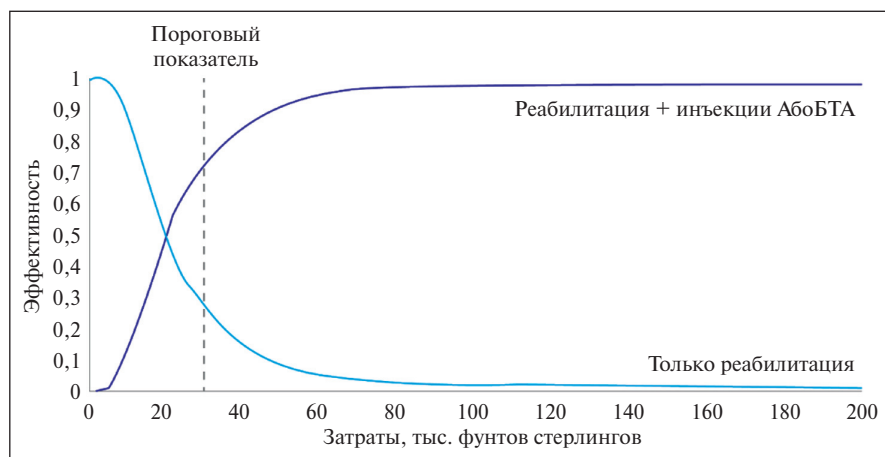


Рис. 1. Кривая приемлемости экономической эффективности для анализа базового сценария

Fig. 1. Cost-effectiveness acceptability curve for the base-case scenario analysis



Рис. 2. Плоскость экономической эффективности: проведение реабилитации и инъекций АбоБТА в сравнении с реабилитацией без инъекций

Fig. 2. Cost-effectiveness level: rehabilitation and AboBTX injections compared to rehabilitation without injections

препарата Dysport®), в настоящей модели интервал между инъекциями был увеличен. В клинической практике Великобритании пациенты могут получать инъекции с более длительными интервалами между инъекциями и в течение более коротких временных периодов [12], что снижает дополнительные затраты в проведенном анализе. Результаты настоящего исследования показали, что ботулинотерапия не только экономически эффективна у пациентов со спастичностью [42, 44, 47], но и снижает показатель смертности от всех причин, оставаясь эффективной с точки зрения затрат.

Безусловно, исследование имеет ряд ограничений. Это и недостаток в литературе данных об использовании ресурсов здравоохранения и КЖ у пациентов с постинсультной спастичностью конечностей, характерных для клинической практики Великобритании (в настоящем исследовании опирались на данные клинической практики Италии [43]). Кроме того, в модели использовались результаты лишь одного рандомизированного исследования, оценивающего влияние инъекций АбоБТА на показатель FIM после реабилитации [25, 28]. Данные литературы не позволили авторам использовать различные исходы по шкале FIM в качестве связующих переменных для моделирования влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин или СС-осложнения. В настоящей модели показатель FIM использовался в качестве связующей переменной для оценки влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин.

Заключение

Ботулинотерапия является эффективным методом коррекции спастичности в течение многих лет с наивысшим уровнем доказательности (IA): уменьшение спастичности, боли и нагрузки на лиц, осуществляющих уход, повышение функциональной независимости [12, 24–26, 28], подвижности, что важно для снижения риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей и образования пролежней [49, 50]. Впервые предложена модель, предполагающая, что

включение в реабилитацию инъекций АбоБТА может иметь дополнительные долгосрочные преимущества, которые ранее не были изучены в работах, посвященных спастичности. Регулярность инъекций АбоБТА имеет большое значение, что подтверждается данными крупных международных исследований [51], показавших преимущества повторных введений АбоБТА в течение 2 лет, зафиксированных с помощью шкалы достижения поставленных целей (Goal Attainment Scaling, GAS) и подтвержденных стандартизированными измерениями [12]. В связи с этим очень важна государственная поддержка их финансирования. Поскольку показатели долгосрочной выживаемости пациентов со спастичностью после инсульта не фиксируются и не отражаются в литературе, предлагаемая модель построена на основе показателей выживаемости после инсульта с учетом того факта, что у значительной части пациентов спастичность имеется. Предполагалось, что эти показатели будут сопоставимы с таковыми у пациентов со спастичностью, но ожидаемая продолжительность жизни пациентов со спастичностью и нарушениями подвижности оказалась более низкой. Разработанная модель хотя и позволила сравнить две схемы лечения в одной и той же популяции пациентов, но, вероятно, все же недооценивает предполагаемые преимущества АбоБТА в отношении выживаемости пациентов со спастичностью после инсульта и, возможно, в будущем изменит выводы при ее использовании. Полученные результаты имеют большое значение для оптимизации реабилитационного процесса на территории Российской Федерации. В течение многих лет проводится большая работа по обучению специалистов технологии введения ботулотоксина; инъекции АбоБТА включены в клинические рекомендации по ишемическому инсульту и ТИА; созданы и активно используются государственные программы, позволяющие использовать ботулинотерапию на всех этапах реабилитации. Все это позволяет надеяться на то, что в ближайшей перспективе повысится продолжительность жизни, а уровень инвалидизации и летальности сможет снизиться и в российской популяции пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gunnoo T, Hasan N, Khan MS, et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50,000 participants. *BMJ Open*. 2016 Jan 20;6(1):e009535. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009535
2. Shima S, Shinoda M, Takahashi O, et al. Risk Factors for Acute Heart Failure and Impact on In-Hospital Mortality after Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jun;28(6):1629-35. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.030. Epub 2019 Mar 28.
3. Sposato LA, Lam M, Allen B, et al; PARADISE Study Group. First-Ever Ischemic Stroke and Incident Major Adverse Cardiovascular Events in 93 627 Older Women and Men. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):387-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028066. Epub 2020 Jan 9.
4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1. Erratum in: *Stroke*. 2015 Feb;46(2):e54.
5. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018 Dec;3(4):309-36. doi: 10.1177/2396987318808719. Epub 2018 Oct 29.
6. NICE Guidance CG162 2013. Guide to the Methods of Technology Appraisal. Available at: <https://www.nice.org.uk> (accessed 11.03.2021).
7. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):856-62. doi: 10.1007/s00415-018-8759-1. Epub 2018 Feb 8.
8. Zeng H, Chen J, Guo Y, Tan S. Prevalence and Risk Factors for Spasticity After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021 Jan 20;11:616097. doi: 10.3389/fneur.2020.616097
9. Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.

10. Demetrios M, Gorelik A, Louie J, et al. Outcomes of ambulatory rehabilitation programmes following botulinum toxin for spasticity in adults with stroke. *J Rehabil Med*. 2014 Sep;46(8):730-7. doi: 10.2340/16501977-1842
11. Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, et al; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):245-54. doi: 10.1002/mus.25721. Epub 2017 Aug 13.
12. Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J, Maisonnobe P. Results from the Upper Limb International Spasticity Study-II (ULISII): a large, international, prospective cohort study investigating practice and goal attainment following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical management. *BMJ Open*. 2013 Jun 20;3(6):e002771. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002771
13. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):617-23. doi: 10.1007/s00702-007-0869-3. Epub 2008 Mar 6.
14. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):224-34. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70160-7
15. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):348-60. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6. Epub 2020 Jan 28.
16. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Международная классификация функциональной инвалидности и здоровья (ICF). Женева: ВОЗ; 2001. [World Health Organization (WHO). International Classification of Functional Disability and Health (ICF). Geneva: WHO; 2001].
17. Buscemi V, Boaz A, Dawes H, et al. Exploring the issues that influence how people with rare neurological conditions engage in physical activity. *Disabil Rehabil*. 2023 Jul 4:1-10. doi: 10.1080/09638288.2023.2230128. Epub ahead of print.
18. Borges LR, Fernandes AB, Melo LP, et al. Action observation for upper limb rehabilitation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 31;10(10):CD011887. doi: 10.1002/14651858.CD011887.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 5;8:CD011887.
19. Rakers F, Weise D, Hamzei F, et al. The Incidence and Outpatient Medical Care of Patients with Post-Stroke Spasticity. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Apr 21;120(16):284-5. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0004
20. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil*. 2005 Jan 7-21;27(1-2):2-6. doi: 10.1080/09638280400014576
21. Patel PH, Wilkinson EC, Starke EL, et al. Vps54 regulates Drosophila neuromuscular junction development and interacts genetically with Rab7 to control composition of the postsynaptic density. *Biol Open*. 2020 Aug 25;9(8):bio053421. doi: 10.1242/bio.053421
22. Brady MC, Ali M, VandenBerg K, et al. Complex speech-language therapy interventions for stroke-related aphasia: the RELEASE study incorporating a systematic review and individual participant data network meta-analysis. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2022 Sep.
23. Le Danseur M. Stroke Rehabilitation. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2020 Mar;32(1):97-108. doi: 10.1016/j.cnc.2019.11.004. Epub 2019 Dec 24.
24. Lam K, Lau KK, So KK, et al. Can botulinum toxin decrease carer burden in long term care residents with upper limb spasticity? A randomized controlled study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jun;13(5):477-84. doi: 10.1016/j.jamda.2012.03.005. Epub 2012 Apr 20.
25. Doan QV, Brashear A, Gillard PJ, et al. Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity. *PM R*. 2012 Jan;4(1):4-10. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.10.001. Epub 2011 Dec 24.
26. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol*. 1990 Oct;28(4):512-5. doi: 10.1002/ana.410280407
27. Timmermans E, Hermans A-M, Oprea S. Gone with the wind: Exploring mobile daters' ghosting experiences. *J Soc Personal Relat*. 2020;38(2): 783-801. doi: 10.1177/0265407520970287
28. Pennati GV, Da Re C, Messineo I, Bonaiuti D. How could robotic training and botulinum toxin be combined in chronic post stroke upper limb spasticity? A pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015 Aug;51(4):381-7. Epub 2014 Oct 31.
29. Maruyama K, Nakagawa N, Koyama S, et al. Malnutrition Increases the Incidence of Death, Cardiovascular Events, and Infections in Patients with Stroke after Rehabilitation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Mar;27(3):716-23. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.002. Epub 2017 Nov 7.
30. Scrutinio D, Monitillo V, Guida P, et al. Functional Gain After Inpatient Stroke Rehabilitation: Correlates and Impact on Long-Term Survival. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2976-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010440. Epub 2015 Sep 3.
31. Wolfe CD, Crichton SL, Heuschmann PU, et al. Estimates of outcomes up to ten years after stroke: analysis from the prospective South London Stroke Register. *PLoS Med*. 2011 May;8(5):e1001033. doi: 10.1371/journal.pmed.1001033. Epub 2011 May 17.
32. Cabral NL, Nagel V, Conforto AB, et al. Five-year survival, disability, and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country: A population-based study in Joinville, Brazil. *Int J Stroke*. 2018 Oct;13(7):725-33. doi: 10.1177/1747493018763906. Epub 2018 Mar 7.
33. Caro JJ, Ishak KJ, Migliaccio-Walle K. Estimating survival for cost-effectiveness analyses: a case study in atherothrombosis. *Value Health*. 2004 Sep-Oct;7(5):627-35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2004.75013.x
34. Wang Y, Rudd AG, Wolfe CD. Trends and survival between ethnic groups after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):380-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.680843. Epub 2013 Jan 15.
35. Lin B, Zhang Z, Mei Y, et al. Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021 Jan;42(1):61-71. doi: 10.1007/s10072-020-04797-5. Epub 2020 Oct 10.
36. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, et al. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):641-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000201253.93811.f6
37. Fheodoroff K, Danchenko N, Whalen J, et al. Modelling Long-Term Outcomes and Risk of Death for Patients with Post-Stroke Spasticity Receiving AbobotulinumtoxinA Treatment and Rehabilitation Therapy. *J Rehabil Med*. 2022 Aug 24;54:jrm00303. doi: 10.2340/jrm.v54.2422
38. Curtis L. Unit Costs of Health and Social Care 2014. University of Kent, editor. PSSRU: Personal Social Services Research Unit. University of Kent; 2014. 292 p. Available at: <http://www.pssru.ac.uk/project-pages/unit-costs/2014/index.php>
39. 2018/19 National Cost Collection Data Publication. Available at: <https://www.england.nhs.uk/publication/2018-19-national-cost-collection-data-publication/>
40. Dysport 500 units Powder for solution for injection – Summary of product characteristics (SmPC). Available at: www.medicines.org.uk/emc/product/7261/smpc#about-medicine
41. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press Inc.; 2006.
42. Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med*. 2005 Jul;37(4):252-7. doi: 10.1080/16501970510027312
43. Lazzaro C, Baricich A, Picelli A, et al. AbobotulinumtoxinA and rehabilitation vs rehabilitation alone in post-stroke spasticity: A cost-utility analysis. *J Rehabil Med*. 2020 Feb 7;52(2):jrm00016. doi: 10.2340/16501977-2636
44. The Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines 2018. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>

45. Saunders DH, Greig CA, Mead GE. Physical activity and exercise after stroke: review of multiple meaningful benefits. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3742-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004311. Epub 2014 Nov 4.
46. Elnady HM, Mohammed GF, Elhewag HK, et al. Risk factors for early and late recurrent ischemic strokes. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2020;56(1):0-6.
47. Makino K, Tilden D, Guarnieri C, et al. Cost Effectiveness of Long-Term Incobotulinumtoxin-A Treatment in the Management of Post-stroke Spasticity of the Upper Limb from the Australian Payer Perspective. *Pharmacoecon Open*. 2019 Mar;3(1):93-102. doi: 10.1007/s41669-018-0086-z
48. Neusser S, Kreuzenbeck C, Pahmeier K, et al. Budget impact of botulinum toxin treatment for spasticity after stroke – a German perspective. *J Pub Health*. 2019;29:735-41.
49. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):262-7. doi: 10.1161/01.str.32.1.262
50. Gupta AD, Addison S. Healing hand ulcers caused by focal spasticity. *Int Wound J*. 2020 Jun;17(3):774-80. doi: 10.1111/iwj.13335. Epub 2020 Mar 5.
51. Study to Evaluate Effects of DYSPORT® Injected in Lower and Upper Limb Combined With Guided Self-Rehabilitation Contract (GSC) (ENGAGE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02969356?term=guided+selfrehabilitation+contract&rank=2> (accessed 04.01.2019).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.12.2023/21.02.2024/22.02.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Ипсен». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Ipsen. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хатькова С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Гильвег А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5872-7729>