

Результаты исследования эффективности одного курса инъекций ботулинического токсина типа А у пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности ULIS-II: анализ российской подгруппы пациентов

С.Е. ХАТЬКОВА¹, Д.Р. ХАСАНОВА², Л.А. КОРЕНКО³, Л.Н. АНТИПОВА⁴, Л.П. ШПЕРЛИНГ⁵, Д.В. ПОПОВ⁶, Д.В. ПОХАБОВ⁷, Е.В. ПОЗНЯКОВА⁸

¹ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр» Росздрава, Москва; ²ГУ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань; ³ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Росздрава, Санкт-Петербург; ⁴МУЗ «Городская больница №2 Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение», Краснодар; ⁵Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр, Новосибирск; ⁶ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск; ⁷ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия» Росздрава, Красноярск; ⁸Московское представительство компании «Ипсен Фарма»

The study of the efficacy of Botulinum toxin type A in patients with poststroke upper-limb spasticity ULIS-II: an analysis of Russian patients

S.E. KHATKOVA, D.R. KHASANOVA, L.A. KORENKO, L.N. ANTIPOVA, L.P. SHPERLING, D.V. POPOV, D.V. POKHABOV, E.V. POZNYAKOVA

Treatment and Rehabilitation Centre, Ministry of Health, Moscow; Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan; Pavlov St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg; Krasnodar Multi-Profile Treatment and Diagnostic Unity, City Hospital #2, Krasnodar; State Novosibirsk Regional Diagnostic Centre, Novosibirsk; Regional Clinical Hospital #3, Chelyabinsk; Krasnoyarsk State Medical Academy, Krasnoyarsk; Pharmaceutical Company "Ipsen Pharma", Moscow

Цель исследования. Оценка эффективности лечения пациентов с применением инъекций ботулинического токсина типа А (БТА) в условиях клинической практики. **Материал и методы.** В международное постмаркетинговое многоцентровое наблюдательное проспективное продолженное исследование ULIS-II были включены пациенты старше 18 лет с постинсультной спастичностью верхней конечности, которым были показаны инъекции БТА и не получавшие в течение 12 нед до начала исследования инъекции ботулинического токсина типов А или В. Для оценки ответа на лечение применялась пациент-ориентированная шкала достижения индивидуальных целей (GAS). **Результаты и заключение.** В исследовании приняли участие 7 российских исследовательских центров (41 пациент). 16 (39,0%) пациентов получали инъекции БТА ранее до включения в исследование. В ходе исследования 29 (70,7%) пациентов получили инъекции препарата диспорт; 2 (4,9%) пациента — ботокс; 8 (19,5%) пациентов — ксеомин; 2 (4,9%) пациента — другие препараты БТА. Первичные цели лечения были успешно достигнуты у 87,8% пациентов, вторичные — у 88,3%. Улучшение пассивной функции в качестве первичной или вторичной цели лечения было достигнуто в 100% случаев, увеличение объема движений — в 94,9%, уменьшение боли — в 82,4%, улучшение активной функции верхней конечности — в 76,5%, уменьшение ассоциативных движений — в 83,3%. При общей оценке достигнутых результатов в 97,6% случаев исследователи отметили положительный эффект от проведения ботулинотерапии. Процент пациентов, отметивших положительный эффект от лечения, был несколько ниже, чем среди исследователей, и составил 90,2%. Ботулинотерапия является эффективным методом лечения у подавляющего большинства пациентов, позволяя добиться не только клинического улучшения в виде снижения мышечного тонуса, но и функциональных результатов, что может способствовать повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: постинсультная спастичность, ботулинотерапия, диспорт, ботокс, ксеомин.

Objective. To assess the efficacy of Botulinum toxin type A (BoNT-A) injections in routine practice. **Material and methods.** An international, post-marketing, multi-center, observational, prospective, longitudinal study included patients ≥ 18 years with poststroke upper-limb spasticity in whom a decision to inject BoNT-A had already been made, and who had no previous treatment with BoNT-A or BoNT-B within the last 12 weeks. The responder rate was assessed by the patient-centered goal attainment scaling (GAS). **Results and conclusion.** The study included 7 Russian research centers (41 patients). Sixteen patients (39%) received BoNT-A injections prior to entering the study. During the treatment, 29 patients (70.7%) received dysport injections; 2 (4.9%) botox injections, 8 (19.5%) xeomin injections and 2 (4.9%) other BoNT-A agents. The primary treatment goals were successfully attained in 87.8%, secondary treatment goals in 88.3%. An improvement in passive function as primary goal and as secondary goal were achieved in 100%, in the range of movement in 94.9%, pain reduction in 82.4%, improvement in active function of the upper limb in 76.5%, reduction in involuntary movements (associated reactions) in 83.3% of cases. Investigators' global assessment of benefits revealed that 97.6% of patients showed positive effects from BoNT-A injections. Patients' assessment of global benefits was slightly lower — 90.2% of patients reported positive treatment effects. When assessed by patients, the rate of global benefits was 90.2%. Botulinum-toxin therapy is an effective treatment option. In the vast majority of patients, it allows both for reduction in muscle tone and functional benefits that improve quality of life of the patients.

Keywords: poststroke spasticity, botulinum-toxin therapy, dysport, botox, xeomin.

Согласно последним статистическим данным, в России ежегодно происходит 450 000—500 000 инсультов. Инсульт занимает лидирующее место среди причин инвалидизации населения в России. Полностью восстанавливается лишь 8—15% пациентов. Более чем в 50% случаев у пациентов развиваются двигательные нарушения — парезы и параличи, которые существенно снижают качество жизни и способность к самообслуживанию [1, 2]. Если не происходит функционального восстановления конечностей в острой стадии инсульта (4—6 нед), то увеличивается риск развития долговременных мышечно-скелетных осложнений, таких как контрактуры и боль. Функциональный дефицит и формирующиеся вторичные осложнения ведут к формированию приблизительно у трети пациентов симптомокомплекса спастичности, являющегося одним из наиболее распространенных инвалидизирующих последствий инсульта. Спастичность выявляется при исследовании пассивных движений в паретичной конечности в покое как скоростьзависимое сопротивление (сопротивление) мышц при ее растяжении [3].

Одним из эффективных методов лечения спастичности является ботулинотерапия. Согласно данным многочисленных исследований [3—14], ботулинический токсин типа А (БТА) имеет оптимальный профиль безопасности и эффективности, является средством для снижения мышечного тонуса и улучшения пассивной функции верхней конечности, однако улучшение активной функции верхней конечности при его использовании не всегда очевидно. В разных странах имеются отличия в методах оценки спастичности, подходах к выбору мышц для инъекций, технике их проведения, методах физиотерапевтического лечения, в квалификации и опыте специалистов и др. [15].

В России отсутствуют эпидемиологические исследования, посвященные распространенности постинсультной спастичности, а также информация о том, какие методы лечения используются в клинической практике российскими врачами, как часто применяются препараты ботулотоксина, как происходит отбор пациентов с целью получения наилучших клинических и функциональных результатов и как клиническая картина спастичности влияет на выбор наиболее эффективного подхода к ее лечению. Более частные вопросы, касающиеся используемых врачами шкал для диагностики спастичности, применяемых доз БТА, техники инъекций, также представляют большой интерес для российских специалистов, поэтому участие в данном международном проекте было очень важным для России.

ULIS-II явилось крупным международным многоцентровым наблюдательным проспективным продолженным исследованием исходов лечения постинсультной спастичности верхней конечности с применением БТА в реальной клинической практике.

В качестве основного метода клинической оценки функционального исхода лечения в исследовании была выбрана пациент-ориентированная шкала достижения индивидуальных целей (GAS — goal-attainment scaling), имеющая ценность и достоверность в условиях большого разнообразия ожиданий от лечения у пациентов и их семей. Эта методика, впервые описанная Т. Kiresuk и R. Sherman [16] в 60-е годы прошлого века, в последнее время все шире используется не только в исследованиях, но и в клинической практике при оценке результата лечения, в том числе и спастичности [17, 18]. Она показала

себя достаточно чувствительным инструментом в выявлении даже небольших изменений в процессе лечения [19]. Так как шкала GAS позволяет оценить степень достижения предполагаемого результата лечения, а не степень клинических изменений в целом, ее необходимо применять наряду с другими стандартными критериями клинической оценки результатов лечения [20].

Учитывая большую когорту пациентов, проанализированную в международном исследовании ULIS-II, имеющиеся различия в методах лечения спастичности на фоне максимально персонализированного подхода в оценке клинических результатов с помощью использования шкалы GAS, особый интерес для российских специалистов, занимающихся ботулинотерапией в лечении спастичности после инсульта, представляют результаты анализа данных российской группы пациентов. Целью данного анализа является сравнение данных российской подгруппы пациентов и ранее опубликованных результатов анализа общей популяции пациентов [21].

Главной задачей исследования ULIS-II являлась оценка эффективности лечения пациентов с применением инъекций БТА в условиях реальной клинической практики. В качестве критерия оценки ответа на лечение использовалось достижение ими поставленной первичной цели по шкале GAS.

Вторичными целями исследования были описание исходных характеристик пациентов, включая демографические данные, давность инсульта, давность и характер спастичности, наличие или отсутствие контрактур, а также выраженность пареза, сопутствующее лечение (физиотерапевтическое и медикаментозное); описание существующих методик введения БТА (дозы БТА, разведение, количество точек инъекций, методы идентификации мышц, повышающие точность инъекций); оценка достижения поставленных целей лечения с использованием Т-показателя шкалы GAS как пациент-ориентированного критерия эффективности; документирование применения стандартных критериев оценки эффективности (шкал) и анализ их результатов (снижение мышечного тонуса, боли, функциональное улучшение); общая оценка достигнутых результатов по мнению исследователя и пациента.

Полученные в ходе исследования ULIS-II дополнительные данные анализировались для того, чтобы описать общие области лечения, в которых пациенты ставили цели и определить те области, в которых эти цели достигались наиболее часто; изучить взаимосвязь между шкалой GAS и другими стандартными критериями оценки клинического результата; выявить предикторы положительного ответа на ботулинотерапию.

Материал и методы

Было выполнено международное постмаркетинговое многоцентровое наблюдательное проспективное продолженное исследование. Были включены пациенты 18 лет и старше с постинсультной спастичностью верхней конечности, которым были показаны инъекции БТА, но в течение 12 нед до начала исследования терапия ботулиническим токсином типов А или В не проводилась. В ходе исследования было 2 визита. При 1-м регистрировались исходные демографические и клинические данные, определялись индивидуальные цели лечения по шкале GAS и

проводилась инъекция БТА; при 2-м — повторно оценивались клинические данные, проводилась оценка достижения поставленных индивидуальных целей по шкале GAS, выполнялась общая оценка достигнутых успехов в лечении по мнению как исследователя, так и пациента, оценивались связанные и не связанные с препаратом нежелательные явления и определялась последующая лечебная тактика. В ходе обоих визитов учитывались сопутствующие виды лечения, получаемые пациентом по поводу спастичности верхней конечности.

Для наибольшей достоверности в изучении применения БТА в лечении постинсультной спастичности верхней конечности в реальной международной клинической практике исследователи не были ограничены в выборе мышц, дозировок, количества точек инъекций, использовании методов идентификации мышц, повышающих качество инъекции, — электромиографии/электростимуляции/ультразвукового контроля марок препаратов БТА. Врачи следовали правилам рутинной клинической практики в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, одобренной в каждой стране.

В исследование ULIS-II были включены 468 пациентов из стран Европы, Азии и Южной Америки. Из них 12 исключены из анализа эффективности: 11 — в связи с неявкой на 2-й визит; 1 — в связи с проведением инъекции БТА в нижнюю конечность. Выбывших из исследования в связи с отзывом информированного согласия, недостатком эффективности или развитием нежелательных явлений, связанных с БТА, не было. В исследовании ULIS-II приняли участие 7 российских исследовательских центров, наблюдавшие 41 пациента. В ходе проведения исследования в российской подгруппе исключенных/выбывших пациентов не было. В российскую подгруппу были включены 26 (63,4%) мужчин и 15 (36,6%) женщин, средний возраст — 53,9 года (от 28 до 76 лет). Демографические показатели российской подгруппы сходны с ранее опубликованными показателями международной популяции [21] (табл. 1).

Результаты

Давность инсульта на момент включения в исследование в российской группе составила в среднем $40,0 \pm 30,4$

($M \pm \sigma$) мес, в то время как в международной группе — $61,4 \pm 69,1$ мес. Причиной развития спастичности явился ишемический инсульт в 70,7% ($n=29$), геморрагический инсульт — в 29,3% ($n=12$), что совпало в российской и международной группах. Локализация инсульта в левом полушарии была в 53,7% ($n=22$) случаях, правом полушарии — в 46,3% ($n=19$), что было сопоставимо в обеих группах.

Оценка мышечного тонуса по шкале MAS (Modified Ashworth Scale) в российской подгруппе проведена у 39 из 41 пациента. Наибольшая выраженность спастичности (2 балла и выше) отмечалась в дистальных отделах верхней конечности. Среднее суммарное значение было выше в российской подгруппе, чем в международной.

Более чем у половины пациентов российской группы в исследовании ULIS-II отмечались изменения в мягких тканях, суставной сумке, сухожилиях паретичной верхней конечности, ограничивающие движения в суставах более чем на 50%. Более часто отмечалось ограничение движений в лучезапястном суставе и мелких суставах кисти, что коррелировало с большей выраженностью спастичности в дистальных отделах верхней конечности.

Чувствительные нарушения в верхней конечности с одинаковой частотой встречались у пациентов обеих групп (примерно у 50%).

Значимое нарушение моторной функции верхней конечности и мышечная слабость были более выражены в дистальных отделах верхней конечности у большинства пациентов российской подгруппы (табл. 2).

Анализ исходного состояния пациентов международной популяции и российской подгруппы показал, что у большинства из них наблюдалась хроническая спастичность верхней конечности с выраженным нарушением моторной функции (преимущественно в дистальных отделах) и, следовательно, с изначально низким потенциалом для функционального восстановления.

В российской подгруппе 39,0% ($n=16$) пациентов получали инъекции БТА до включения в исследование. В международной группе таких пациентов было больше — 67,3% ($n=307$). Из 16 пациентов, получавших ранее инъекции БТА, 12 — проводились инъекции препаратом диспорт, 1 — ботокс, 1 — ксеомин, 2 — другими препаратами БТА. В среднем эти пациенты прошли до включения в ис-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Локализация	Российская подгруппа ($n=41$)	Международная группа ($n=456$)
Распространенность спастичности ($MAS \geq 2$), n (%) / n без оценки		
Плечевой сустав	24 (63,2)/3	235 (55,7)/34
Локтевой сустав	31 (79,5)/2	335 (75,1)/10
Лучезапястный сустав	36 (92,3)/2	344 (77,8)/14
Пальцы 2-5	39 (100,0)/3	368 (82,9)/12
Большой палец	31 (79,5)/2	292 (66,8)/19
Ограничение пассивных движений в суставах из-за изменения в мягких тканях (сохранение менее 50% нормального объема движений)		
Плечевой сустав	12 (29,3)	156 (34,2)
Локтевой сустав	10 (24,4)	150 (32,9)
Лучезапястный сустав	20 (48,8)	179 (39,3)
Кисть	21 (51,3)	206 (45,2)
Чувствительные нарушения в конечности		
Частичная утрата чувствительности	14 (34,1)	208 (45,6)
Полная утрата чувствительности	2 (4,9)	20 (4,4)

Таблица 2. Моторная функция верхней конечности по данным российской подгруппы, n=41

Моторная функция проксимальных отделов верхней конечности	n	%
Нормальная — поднимает руку выше горизонтального уровня, нормальная сила	2	4,9
Умеренная утрата моторной функции	17	41,5
Значительная потеря моторной функции, но сохранение некоторых полезных движений	20	48,8
Отсутствие полезных активных движений	2	4,9
Моторная функция дистальных отделов верхней конечности (кисть, пальцы)		
Нормальная функция кисти	0	—
Умеренная утрата моторной функции кисти, сложность при манипуляциях с мелкими предметами	4	9,8
Значительная потеря моторной функции, но сохранение некоторых полезных активных движений	21	51,2
Отсутствие полезных активных движений	16	39,0

Таблица 3. Использование препаратов БТА

Показатель	Инъекции препаратов БТА (международная группа)			
	диспорт n=321 (70,4%)	ботокс n=98 (21,5%)	ксеомин n=35 (7,7%)	другие препараты n=2 (0,4%)
Количество инъецированных мышц, n (%)				
Медиана (IQR*)	5 (2)	5 (2)	5 (2)	6 (0)
Диапазон	1—11	1—15	3—9	6—6
Доза				
Общая доза (диапазон), ЕД	40—1900	50—500	100—600	140—140
Метод идентификации мышц (если применялись хотя бы для 1 инъекции), n (%)				
ЭМГ	91 (28,3)	34 (34,7)	6 (17,1)	2 (100,0)
Электростимуляция	145 (45,2)	53 (54,1)	9 (25,7)	2 (100,0)
Инъекции БТА (российская подгруппа)				
	диспорт n=29 (70,7%)	ботокс n=2 (4,9%)	ксеомин n=8 (19,5%)	другие препараты n=2 (4,9%)
Количество инъецированных мышц, n (%)				
Медиана (IQR*)	5 (2)	6 (0)	5 (1)	6 (0)
Диапазон	2—11	6—6	3—7	6—6
Доза				
Общая доза (диапазон), ЕД	200—1000	200—200	100—210	140—200
Метод идентификации мышц (если применялись хотя бы для 1 инъекции), n (%)				
ЭМГ	3 (10,3)	0	4 (50,0)	2 (100,0)
Электростимуляция	3 (10,3)	0	4 (50,0)	2 (100,0)

Примечание. * — IQR — интерквартильный размах.

следование 2 курса инъекций БТА (1—10 курсов). Средний временной интервал, прошедший с момента последней инъекции БТА до включения в исследование, составил $9,5 \pm 6,8$ мес.

При 1-м визите большинству пациентов российской подгруппы (70,7%; n=29) были проведены инъекции препарата диспорт (в международной группе — 70,4%; n=321). 2 (4,9%) пациента получили инъекции препарата ботокс, 8 (19,5%) пациентов — ксеомин, 2 (4,9%) пациента — другие препараты БТА. Среднее число инъецированных мышц составило 5,0 (2—11) в российской подгруппе, что совпадает с международными данными — 5,0 (1—15).

Анализ данных выявил большее разнообразие используемых клиницистами дозировок БТА в международной группе, чем в российской (табл. 3).

В российской подгруппе отмечено более редкое использование методик, повышающих качество и точность инъекций, таких как электромиография и электростимуляция (по сравнению с международной).

В табл. 4 и 5 приведены дозы препаратов БТА и частота инъекций в мышцы верхней конечности для российской и международной групп пациентов.

Нужно отметить, что в российской группе наиболее часто проводились инъекции БТА в мышцы-сгибатели кисти и пальцев: *m. flexor carpiradialis* — 87,8% (n=36); *m. flexor carpi ulnaris* — 82,9% (n=34); *m. flexor digitorum superficialis* — 78,0% (n=32). Более половины пациентов получили инъекции БТА в *m. biceps brachii*, *m. flexor digitorum profundus* и *m. pronator teres*. Несколько точек инъекций в одну мышцу использовались чаще для крупных мышц, что соответствует подходу, принятому и в международной группе.

При 2-м визите всем пациентам российской подгруппы (кроме 1-й) 97,6% планировалось проведение повторного курса инъекций БТА в будущем, 55,0% пациентов планировалось провести следующую инъекцию в те же мышцы, что при 1-м визите. 60,0% пациентов не планировалось изменение дозы БТА при следующем, запланированном курсе инъекций, в то время как 35,0% пациентов предполагалось увеличить дозу БТА по сравнению с применявшейся в ходе исследования. И лишь 5,0% пациентов дозу БТА исследователи хотели бы снизить. В международной группе повторный курс ботулинотерапии планировался у 79,2% пациентов.

Таблица 4. Наиболее часто инъецированные мышцы и дозы БТА (международная группа)

Группа/мышца	Частота использования мышцы для инъекций БТА <i>n</i> (%)	Доза в ЕД: медиана (IQR)			Диапазон доз в ЕД (min, max)			Использование нескольких точек для инъекций, <i>n</i> (%)
		диспорт	ботокс	ксеомин	диспорт	ботокс	ксеомин	
Плечевой пояс								
<i>Pectoralis major</i>	88 (19,3)	200,0 (150,0)	30,0 (40,0)	70,0 (30,0)	30, 750	10, 100	20, 140	55 (62,5)
<i>Teres major</i>	17 (3,7)	75,0 (50,0)	10,0 (10,0)	50,0 (60,0)	50, 200	10, 50	40, 100	2 (11,8)
<i>Deltoideus</i>	15 (3,3)	100,0 (100,0)	50,0 (0,0)	N/A	50, 300	50, 50	N/A	1 (6,7)
<i>Subscapularis</i>	14 (3,1)	200,0 (100,0)	30,0 (0,0)	50,0 (0,0)	75, 320	20, 40	50, 50	3 (21,4)
<i>Latissimus dorsi</i>	9 (2,0)	120,0 (125,0)	55,0 (90,0)	40,0 (0,0)	75, 200	10, 100	40, 40	6 (66,7)
Плечо								
<i>Biceps brachii</i>	270 (59,2)	200,0 (150,0)	50,0 (10,0)	55,0 (40,0)	50, 750	20, 100	20, 100	208 (77,0)
<i>Brachialis</i>	130 (28,5)	150,0 (100,0)	50,0 (20,0)	60,0 (27,5)	20, 400	10, 100	30, 80	76 (58,5)
<i>Triceps brachii</i>	18 (3,9)	175,0 (100,0)	30,0 (25,0)	N/A	60, 300	20, 100	N/A	15 (83,3)
Предплечье								
<i>Flexor digit. Superficialis</i>	325 (71,3)	150,0 (100,0)	50,0 (35,0)	60,0 (37,5)	20, 500	15, 150	30, 100	195 (60,0)
<i>Flexor digit. Profundus</i>	265 (58,1)	150,0 (100,0)	50,0 (30,0)	50,0 (20,0)	50, 600	15, 150	20, 200	142 (53,6)
<i>Flexor carpi radialis</i>	262 (57,5)	125,0 (100,0)	33,3 (25,0)	45,0 (40,0)	20, 350	5, 100	20, 80	83 (31,7)
<i>Brachioradialis</i>	156 (34,2)	112,5 (100,0)	40,0 (35,0)	50,0 (20,0)	25, 300	10, 75	20, 75	55 (35,3)
<i>Pronator teres</i>	138 (30,3)	100,0 (75,0)	40,0 (25,0)	40,0 (30,0)	25, 500	10, 100	10, 50	44 (31,9)
<i>Flexor pollicis longus</i>	136 (29,8)	100,0 (50,0)	25,0 (12,5)	35,0 (30,0)	20, 250	5, 50	10, 60	29 (21,3)
Кисть, пальцы								
<i>Flexor pollicis brevis</i>	47 (10,3)	50,0 (50,0)	15,0 (12,5)	20,0 (0,0)	10, 200	5, 30	20, 40	7 (14,9)
<i>Adductor pollicis</i>	37 (8,1)	50,0 (22,5)	25,0 (15,0)	20,0 (20,0)	20, 125	10, 30	10, 30	0
<i>Lumbricales</i>	32 (7,0)	100,0 (120,0)	25,0 (10,0)	40,0 (47,5)	50, 400	15, 40	20, 75	29 (90,6)
<i>Interossei dorsales</i>	22 (4,8)	150,0 (150,0)	25,0 (30,0)	N/A	50, 375	10, 80	N/A	20 (90,9)
<i>Opponens pollicis</i>	18 (3,9)	50,0 (50,0)	30,0 (20,0)	5,0 (0,0)	10, 120	20, 40	5, 5	0

Наряду с инъекциями БТА 41,5% пациентов российской подгруппы проводилось физиотерапевтическое лечение, что было реже, чем в международной группе (61,6%). Количество физиотерапевтических сеансов, полученных пациентами между 1-м и 2-м визитами, также значительно отличалось между российской и международной группами (табл. 6).

При 2-м визите отмечалось снижение частоты применения сопутствующих методов лечения по сравнению с исходным уровнем как в российской, так и в международной группах. Обращает на себя внимание также снижение частоты приема антиспазматических лекарственных препаратов после проведения ботулинотерапии в обеих исследуемых группах (в российской — с 75,6 до 19,5%, в международной — с 46,1 до 28,5%).

Анализ индивидуальных целей и их достижения показал, что наиболее частыми из них были улучшение пассивной и активной функций верхней конечности, а также уменьшение боли и выраженности ассоциативных реакций (табл. 7). Несколько реже в качестве целей лечения выбирались улучшение мобильности (улучшение равновесия или ходьбы вследствие увеличения объема движений в верхней конечности) и др.

В международной группе 79,6% пациентов достигли (или превысили) первичной поставленной цели, а 75,4% пациентов — вторичных целей лечения (см. табл. 7). Улучшение активной функции верхней конечности происходило реже по сравнению с улучшением пассивной функции: 67% (122 из 182 случаев) по сравнению с 90% (217 из 241 случаев) соответственно, причем с ожидаемым ре-

Таблица 5. Наиболее часто инъецированные мышцы и дозы БТА (русская подгруппа)

Группа/мышца	Частота использования мышц для инъекций БТА n (%)	Доза в ЕД: медиана (IQR)				Диапазон доз в ЕД (min, max)				Использование нескольких точек для инъекций, n (%)
		диспорт	ботокс	ксеомин	другие препараты БТА	диспорт	ботокс	ксеомин	другие препараты БТА	
Плечевой пояс										
<i>Pectoralis major</i>	3 (7,3)	120,0 (100,0)	N/A	N/A	N/A	100, 200	N/A	N/A	N/A	3 (100,0)
Плечо										
<i>Biceps brachii</i>	28 (68,3)	150,0 (200,0)	70,0 (40,0)	40,0 (5,0)	40,0 (0,0)	60, 400	50, 90	20, 50	40, 40	24 (85,7)
<i>Brachialis</i>	4 (9,8)	90,0 (100,0)	N/A	N/A	N/A	20, 200	N/A	N/A	N/A	0
Предплечье										
<i>Flexor carpi radialis</i>	36 (87,8)	100,0 (60,0)	22,5 (5,0)	20,0 (10,0)	30,0 (0,0)	20, 250	20, 25	20, 40	30, 30	12 (33,3)
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	34 (82,9)	100,0 (60,0)	22,5 (5,0)	20,0 (10,0)	20,0 (0,0)	20, 200	20, 25	10, 30	20, 20	10 (29,4)
<i>Flexor digit, superficialis</i>	32 (78,0)	125,0 (100,0)	20,0 (0,0)	40,0 (0,0)	50,0 (20,0)	20, 300	20, 20	30, 60	40, 60	13 (40,6)
<i>Flexor digit, profundus</i>	27 (65,9)	137,5 (60,0)	N/A	30,0 (20,0)	30,0 (0,0)	50, 300	N/A	20, 40	30, 30	10 (37,0)
<i>Pronator teres</i>	21 (51,2)	100,0 (50,0)	32,5 (15,0)	10,0 (10,0)	N/A	25, 150	25, 40	10, 20	N/A	6 (28,6)
<i>Brachioradialis</i>	13 (31,7)	100,0 (47,5)	32,5 (15,0)	50,0 (20,0)	40,0 (0,0)	25, 200	25, 40	40, 60	40, 40	2 (15,4)
Кисть, пальцы										
<i>Adductor pollicis</i>	5 (12,2)	20,0 (30,0)	N/A	10,0 (0,0)	10,0 (0,0)	20, 50	N/A	10, 10	10, 10	0

Таблица 6. Сопутствующая терапия

Методы	Международная группа				Русская подгруппа			
	исходно		визит 2-й		исходно		визит 2-й	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Физиотерапия, сеансы								
1—4			33	11,7			0	0
5—10			50	17,8			7	41,2
11—20			74	26,3			6	35,3
>20			120	42,7			3	17,6
Неизвестно			4	1,4			1	5,9
Эрготерапия, сеансы								
1—4			34	18,9			0	—
5—10			33	18,3			3	14,3
11—20			46	25,6			4	19,0
>20			63	35,0			14	66,7
Неизвестно			4	2,2			0	—
Шинирование	188	41,2	148	32,5	13	31,7	4	9,8
Ортезирование	114	25,0	92	20,2	5	12,2	4	9,8
Кинезиотерапия	393	86,2	360	78,9	38	92,7	36	87,8
Пассивное растяжение	423	92,8	410	89,9	29	70,7	34	82,9
Электростимуляция	83	18,2	58	12,7	8	19,5	10	24,4
Позиционирование	266	58,3	237	52,0	24	58,5	25	61,0
Антиспастические препараты	210	46,1	130	28,5	31	75,6	8	19,5
Без сопутствующей терапии	3	0,7	12	2,6	0	—	1	2,4

Таблица 7. Первичные и вторичные цели в международной группе

Целевая область	Первичные цели (n=456)		Вторичные цели (n=471)	
	установка цели, n (%)	достижение цели, n (%)	установка цели, n (%)	достижение цели, n (%)
Боль	61 (13,4)	51 (83,6)	84 (17,8)	70 (83,3)
Пассивная функция (облегчение ухода)	132 (29,0)	113 (85,6)	109 (23,1)	84 (77,1)
Активная функция (активное использование конечности)	104 (22,8)	75 (72,1)	78 (16,5)	47 (60,3)
Мобильность (равновесие, ходьба)	10 (2,2)	7 (70,0)	19 (4,0)	14 (73,7)
Ассоциативные реакции	41 (9,0)	32 (78,0)	56 (11,9)	45 (80,4)
Активная функция (увеличение объема движений)	105 (23,0)	82 (78,1)	117 (24,8)	91 (77,8)
Другие	3 (0,7)	3 (100)	5 (1,1)	3 (60,0)
Всего	456	363 (79,6)	468*	354 (75,6)

Примечание. 3 в категории «неприменимо».

Таблица 8. Первичные и вторичные цели в российской подгруппе

Целевая область	Первичные цели (n=41)		Вторичные цели (n=60)	
	установка цели, n (%)	достижение цели, n (%)	установка цели, n (%)	достижение цели, n (%)
Боль	8 (19,5)	6 (75,0)	9 (15,0)	8 (88,9)
Пассивная функция (облегчение ухода)	8 (19,5)	8 (100,0)	11 (18,3)	11 (100,0)
Активная функция (активное использование конечности)	9 (22,0)	8 (88,9)	8 (13,3)	5 (62,5)
Мобильность (равновесие, ходьба)	0 (—)	N/A	0 (—)	N/A
Ассоциативные движения	0 (—)	N/A	6 (10,0)	5 (83,3)
активная функция (увеличения объема движений)	16 (39,0)	14 (87,5)	23 (38,3)	23 (100,0)
Другие	0 (—)	N/A	3 (5,0)	1 (33,3)
Всего	41	36 (87,8)	60	53 (88,3)

результатом у 40,1% (n=73) пациента и выше ожидаемого результата в 26,9% (n=49). Уменьшение боли было актуально для 31,8% пациентов и успешно достигнуто у 83,5% из них.

Достижение цели лечения было очень значимым для пациентов в 56,1% случаев, а для 43,9% имело средний уровень значимости (табл. 8). При оценке установленных целей по степени сложности их достижения большинство определены как среднесложные. Первичными целями лечения в российской группе были: улучшение функции конечности (объем движений) — 39,0% (n=16); улучшение активной функции — 22,0% (n=9); улучшение пассивной функции — 19,5% (n=8); устранение боли — 19,5% (n=8).

Для 95,1% (n=39) пациентов была установлена хотя бы одна вторичная цель (см. табл. 8): улучшение функции конечности (объем движений) — 43,6% (n=17); улучшение пассивной функции — 28,2% (n=11); устранение боли — 23,1% (n=9); улучшение активной функции — 20,5% (n=8); уменьшение ассоциативных движений — 12,8% (n=5).

Первичные цели лечения в российской группе были успешно достигнуты 87,8% пациентов, вторичные цели — 88,3%. Как и в международной группе, улучшение пассивной функции конечности наблюдалось в 100% случаев, увеличение объема движений — в 94,9%. Уменьшение боли (в качестве первичной или вторичной цели) было достигнуто у 82,4% (у 14 из 17 пациентов). Улучшение актив-

ной функции верхней конечности произошло в 76,5% (у 13 из 17 пациентов). Вторичная цель — уменьшение ассоциативных движений — успешно достигнута у 83,3% (5 из 6 пациентов).

Среднее значение Т-показателя по шкале GAS в международной группе при 2-м визите составило 52,0±10,1, а среднее изменение по сравнению с исходным значением — 17,6 (SD=11,0; p<0,001; парный t-критерий).

В российской группе пациентов результаты оказались сходными с международной группой: Т-показатель по шкале GAS при 2-м визите составил 51,4±6,1 балла, а его прирост (среднее значение) по сравнению с исходным — 14,7±6,9.

Среднее суммарное значение баллов по шкале MAS в международной группе после инъекции БТА при 2-м визите составило 8,4±3,4 балла, что было на 2,6 (p<0,0001) балла ниже по сравнению с исходным. В целом в 90,1% случаев исследователями и в 85,8% случаев пациентами был отмечен положительный эффект ботулинотерапии.

Среднее суммарное значение баллов по шкале MAS в российской группе пациентов при 2-м визите — 8,62±2,96 балла, что на 3,75±1,70 балла ниже по сравнению с исходным значением. При общей оценке достигнутых результатов в 97,6% случаев исследователи отметили положительный эффект от проведения ботулинотерапии. Как и в международной группе, процент пациентов, отметивших положительный эффект от лечения, был несколько ниже, чем среди исследователей, и составил 90,2%.

На основании анализа полученных данных в международной группе было выявлено, что потенциальными предикторами ответа ($p < 0,20$) на лечение явились: область, в которой определялась первичная индивидуальная цель для достижения; соответствие исходного функционального уровня конечности с первичной целью; предшествующие курсы терапии БТА в анамнезе; сохранность корковых функций. Эти факторы исследовались при составлении многофакторной логистической модели. Результаты показали, что нарушение корковых функций снижает вероятность ответа на терапию примерно в 2 раза ($OR=0,48$). Наиболее вероятным объяснением этого факта служит то, что пациенты с нарушением праксиса, визуально-пространственного восприятия испытывают значительные трудности при выполнении любой программы лечения.

В международной группе также было выявлено, что достижение поставленных целей лечения пациентами, получающими курс терапии БТА впервые, было ниже, чем у пациентов, получавших инъекции БТА ранее до включения в исследование ($OR=0,69$). Данное наблюдение может быть объяснено тем, что предшествующие курсы инъекций БТА позволили оптимизировать индивидуальные дозы и выбор мышц для инъекций для достижения наилучшего клинического результата, а также тем, что имеющийся опыт терапии БТА в анамнезе помогал пациентам и врачам более точно и реалистично формулировать индивидуальные цели лечения.

Численность российской подгруппы пациентов ($n=41$) не позволяет построить достоверную модель для проведения многомерного анализа.

Обсуждение

В ходе данного большого международного проспективного исследования был продемонстрирован высокий процент успешного ответа на терапию БТА в лечении спастичности верхней конечности в повседневной реальной клинической практике. Подтвержденная исследованием высокая вариабельность в выборе мышц и технике инъекций подчеркивает целесообразность дальнейшего систематического изучения этих вопросов для выработки наиболее эффективного подхода. Однако почти 80% пациентов в международной группе и 87,8% в российской успешно достигли своей первичной цели, которая определялась совместно пациентами и врачами в начале исследования.

На сегодняшний день все возрастающее значение отводится анализу результатов исследований согласно оценке пациентами, так как она является важным индикатором качества жизни пациентов и лиц, ухаживающих за ними [21–24]. В исследовании ULIS-II шкала достижения индивидуальных пациент-ориентированных целей GAS использовалась в качестве первичной конечной точки для изучения эффективности терапевтической методики. Шкала GAS позволяет также глубже понять природу целей, которые ставятся в качестве первоочередных, а также оценить степень их достижения. Правильная постановка целей по шкале GAS в стандартной клинической практике позволит оценивать исходы лечения.

Как и в некоторых предшествующих исследованиях [19, 22], наиболее часто устанавливаемой целью служило улучшение пассивной функции (29%). Процент успешного достижения первичной цели в виде улучшения пассив-

ной функции конечности составил 86%. У 22% пациентов в качестве первичной цели было выбрано улучшение активной функции. Процент успешного достижения этой цели оказался ниже в группе пациентов с хронической спастичностью и выраженным нарушением моторной функции конечности и составил 72%. 13% пациентов выбрали индивидуальной целью лечения уменьшение боли, процент успешного достижения которой составил 84%. Реже в качестве целей лечения определялись уменьшение выраженности ассоциативных движений и улучшение мобильности со сходным процентом их успешного достижения.

Помимо оценки достижения целей исследования Т-показатель шкалы GAS позволяет судить о степени продвижения к достижению первичной и вторичных целей, независимо от их количества. Если цели поставлены реалистично, то средний Т-показатель должен составлять 50 ± 10 [22]. Изменение же по шкале GAS на 10 и более баллов является клинически значимым [19, 20, 22]. Полученное в данном исследовании значение Т-показателя при 2-м визите $52 \pm 10,1$ позволяет позитивно оценить способность совместного определения врачом и пациентом выбора достижимых целей, избегая переоценки или недооценки возможного результата. В исследовании ULIS-II Т-показатель при 2-м визите улучшился в среднем на 17,6 балла по сравнению с 1-м визитом. Данные результаты соответствуют выводам опубликованного ранее рандомизированного клинического исследования [18] и подтверждают, что ботулинотерапия может привести к улучшению функции верхней конечности в реальной повседневной клинической практике.

Т-показатель шкалы GAS позволяет выразить одним числовым значением общее достижение нескольких индивидуальных целей для проведения сравнения с другими критериями и факторами. Например, если функциональное улучшение согласно шкале GAS связано с уменьшением мышечного тонуса, то логично предположить некоторую корреляцию и с изменением в оценке по шкале MAS [18, 19], что и было подтверждено полученными результатами исследования ULIS-II.

Эти данные демонстрируют сохранение положительного результата при повторных курсах инъекций БТА в процессе длительного, многолетнего лечения постинсультной спастичности верхней конечности. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, получавших не однократные инъекции БТА до исследования, средний интервал между инъекциями составил 8 мес. В исследовании также показано, что проведение ботулинотерапии приводит к уменьшению частоты использования других миорелаксантов, снижению их дозы или, в ряде случаев, к их полной отмене.

В российской группе число пациентов, достигших первичной цели лечения, было больше, чем предполагалось. Общая оценка успешного ответа на лечение показала, что большинство исследователей и пациентов ожидали некоторого улучшения. При этом эффект лечения по оценкам исследователей несколько преобладал, в сравнении с оценкой пациентов. Общая оценка эффекта лечения сопоставлялась со шкалой GAS. Первичные цели лечения в российской подгруппе были успешно достигнуты у 87,8% пациентов, по сравнению с 79,6% пациентов в международной группе. Улучшение активной функции в качестве первичной цели лечения было выбрано у 39% пациентов

российской подгруппы и 22,8% — в международной, эта цель была достигнута в 87,5 и 72,1% соответственно.

Данные и результаты исследования ULIS-II позволили обобщить информацию о международной клинической практике применения БТА в лечении постинсультной спастичности верхней конечности и подтвердили, что ботулинотерапия является эффективным методом лечения и у подавляющего большинства пациентов позволяет добиться не только клинического улучшения в виде сни-

жения мышечного тонуса, но и функциональных результатов в виде улучшения пассивной и активной функции верхней конечности, что потенциально может способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов. Исследование проведено при поддержке компании «Ипсен Фарма».

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Постинсультные расстройства: патогенетические и клинические аспекты. *Физиология человека*. 2007;3:4-9.
2. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. *Лечащий врач*. 2002;01(2):1-3.
3. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. 1980;30:1303-1313. doi: 10.1212/wnl.30.12.1303.
4. Хатькова С.Е. Применение ботулотоксина типа А (диспорт) в комплексной терапии пациентов с постинсультной спастичностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(12):57-59.
5. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: *Royal College of Physicians*; 2008.
6. Хатькова С.Е. Использование ксеомина при лечении постинсультной спастичности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;8:62-64.
7. Bakheit AM, Sawyer J. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on hemiplegic gait — a pilot study. *Disabil Rehabil*. 2002;24:519-522. doi: 10.1080/09638280110112891.
8. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2000;69:217-221. doi: 10.1136/jnnp.69.2.217.
9. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1996;61:30-35. doi: 10.1136/jnnp.61.1.30.
10. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicheh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C. Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Eng J Med*. 2002;347:395-400. doi:10.1056/nejmoa011892.
11. Rodriguez AA, McGinn M, Chappell R. Botulinum toxin injection of spastic finger flexors in hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79:44-47. doi: 10.1097/00002060-20001000-00010.
12. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996;46:1306-1310. doi: 10.1212/wnl.46.5.1306.
13. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil*. 2000;14:5-13. doi: 10.1191/026921500666642221.
14. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, Barnes M, Ford G, Graham L. BoTULS investigators. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-113:III-IV. doi: 10.3310/hta14260.
15. Baguley IJ, Nott MT, Turner-Stokes L, De Graaff S, Katrak P, McCrory P. Investigating muscle selection for botulinum toxin-A injections in adults with post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med*. 2011;43:1032-11037. doi: 10.2340/16501977-0885.
16. Kiresuk T, Sherman R. Goal attainment scaling: a general method of evaluating comprehensive mental health programmes. *Comm Ment Health J*. 1968;4:443-453. doi: 10.1007/bf01530764.
17. Ashford S, Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin. *Physiother Res Int*. 2006;11:24-34. doi: 10.1002/pri.36.
18. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, Davies L, Munns M, Hughes A. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomised placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med*. 2009;41:536-544. doi: 10.2340/16501977-0366.
19. Turner-Stokes L, Baguley I, De Graff S, McCrory P, Katrak P, Davies L et al. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double blind placebo controlled randomised clinical trial. *J Rehabil Med*. 2010;42:81-89. doi: 10.2340/16501977-0474.
20. Turner-Stokes L, Williams H, Johnson J. Goal Attainment Scaling: does it provide added value as a person-centred measure for evaluation outcome in neurorehabilitation following acquired brain injury? *J Rehabil Med*. 2009;41:528-535. doi: 10.2340/16501977-0383.
21. Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J, Maisonobe P. Results from the Upper Limb International Spasticity Study-II (ULIS-II); 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;3:e002771. doi:10.1136/bmjopen-2013-002771.
22. Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. *Int J Rehabil Res*. 2010;33:199-204.
23. Turner-Stokes L. Goal attainment scaling in rehabilitation; a practical guide. *Clin Rehabil*. 2009;23:362-370.
24. Jacinto J, Fheodoroff K, Ashford S, Maisonobe P, Balcaitene J, Turner-Stokes L. Factors influencing goal attainment in patients with post-stroke upper limb spasticity following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical practice: sub-analyses from the Upper Limb International Spasticity (ULIS)-II Study Toxins (Basel). 20157(4):1192-1205. doi:10.3390/toxins7041192.