



Zastosowanie produktu leczniczego Xeomin[®] (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad-grudzień 2013

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>[REDACTED]</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	11
2.2. KLASYFIKACJA	12
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA	15
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY	17
2.5. ROKOWANIE	19
2.6. EPIDEMIOLOGIA	19
2.7. METODY LECZENIA	25
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	31
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	36
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	36
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	37
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	40
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	41
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ	42
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	42
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY (TECHNOLOGIE OPCJONALNE) W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	43
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	46
8. BIBLIOGRAFIA	50
9. SPIS TABEL	55
10. ANEKS	56
10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	56

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AS	ang. <i>Ashworth Scale</i> ; Skala <i>Ashwortha</i> – skala służąca ocenie napięcia mięśniowego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BI	ang. <i>Barthel Index</i> ; Wskaźnik Barthele
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsze leczenie wspomagające
BTX-A	toksyna botulinowa typu A
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBS	ang. <i>Carer Burden Scale</i> ; Ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAS	ang. <i>Disability Assessment Scale</i> ; Ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMG	elektromiografia
FIM	ang. <i>Functional Independence Measure</i> ; Skala oceny sprawności funkcjonalnej
GABA	ang. <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> ; Kwas gamma-aminomasłowy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	franc. <i>Haute Autorite de Sante</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
ITB	ang. <i>IntraThecal Baclofen</i> ; baklofen w pompie
MAS	ang. <i>Modified Ashworth Scale</i> ; Zmodyfikowana skala <i>Ashwortha</i> - skala służąca ocenie napięcia mięśniowego
MRC	ang. <i>Medical Research Council Scale</i> ; Skala oceny siły mięśniowej
NCHS	ang. <i>National Center of Health Statistics</i> ; Narodowe Centrum Statystyki Zdrowotnej
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PoI-MONICA	Akronim badania dotyczącego epidemiologii chorób układu krążenia w Polsce
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne

ROM	ang. <i>Range of Motion</i> ; Skala zakresu ruchliwości stawów
SAH	ang. <i>SubArachnoid Hemorrhage</i> ; Krwawienie podpajęczynówkowe
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SNAP-25	ang. <i>Synaptosomal-Associated Protein 25</i> ; Białko docelowe dla toksyny botulinowej typu A
TIA	ang. <i>Temporary Ischaemic Attacks</i> ; Przemijający atak niedokrwienny
TPZ	Terapeutyczny program zdrowotny
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa - skala oceny nasilenia bólu

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej u dorosłych pacjentów w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn górnej.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [3].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) **populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej; chorzy spełniający kryteria włączenia i wykluczenia w ramach projektu programu lekowego NFZ dostarczonego przez Wnioskodawcę [3],

(I) **interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®),

(C) **komparatory**, które stanowią: inne preparaty toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport® oraz Botox®), alkohol etylowy/fenol, najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub placebo,

(O) **wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: ocena siły mięśniowej w skali *Ashwortha*, ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*), ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (ang. *Carer Burden Scale*), całkowita ocena terapii, czas do wystąpienia efektu leczenia, czas trwania efektu terapeutycznego zastosowanego leczenia) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia poszczególnych

działań niepożądanych - w tym również definiowanych jako poważne).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Jednym z największych problemów terapeutycznych u chorych po udarze mózgu jest narastająca spastyczność mięśni kończyn niedowładnych. Często jest przyczyną ograniczenia lokomocji i utraty samodzielności w podstawowych czynnościach dnia codziennego [5]. Spastyczność to zaburzenie ruchowe, charakteryzujące się wzmożeniem tonicznym odruchów ścięgnistych na rozciąganie (wzmożeniem napięcia mięśniowego) w zależności od szybkości rozciągania. Wynika to z odhamowania odruchu rozciągowego, jako składowej uszkodzenia motoneuronów na wyższym poziomie [6]. Spastyczność towarzysząca niedowładowi nasila dysfunkcję kończyny, sprawia choremu ból oraz utrudnia rehabilitację. Objaw ten nasila się powoli w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia. W postaciach nieleczonych dochodzi do powstawania przykurczy utrwalonych, nieodwracalnych zmian w postaci kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także zaników mięśniowych [7]. Jak wynika z badań epidemiologicznych, ryzyko wystąpienia spastyczności poudarowej wynosi od 18 do 38% [23]. Szacuje się, iż w Polsce problem spastyczności poudarowej dotyczy około 3000-9000 chorych [42].

Toksyna botulinowa typu A działa selektywnie na obwodowe zakończenia neuronów cholinergicznym, hamując uwalnianie acetylocholiny i prowadząc do zmniejszenia skurczu mięśni, stąd też lek ten stanowi wysoko skuteczny i dobrze tolerowany preparat stosowany w objawowym leczeniu ogniskowych dystonii [55], [56], [57] i spastyczności [58]. Lek ten podawany jest miejscowo do określonych mięśni, co powoduje zmniejszenie ich napięcia w stopniu zależnym od dawki. W porównaniu do stosowanych wstrzyknięć alkoholu lub fenolu nie wywołuje przykrych dysestezji, utrzymujących się niekiedy przez wiele miesięcy, ani też martwicy tkanki mięśniowej [54]. Ze względu na działanie miejscowe preparat ten wykazuje bardzo niewiele działań ubocznych [43].

Autorzy wydanych wytycznych praktyki klinicznej (zarówno polskich jak i światowych) w farmakoterapii ogniskowej spastyczności kończyny górnej pacjentów po udarze zalecają przede wszystkim zastosowanie toksyny botulinowej typu A, ze względu na jej skuteczność w analizowanej populacji i dobry profil bezpieczeństwa [43], [70]-[83]. Zalecane jest jej stosowanie w połączeniu z rehabilitacją lub terapią fizykalną. W żadnej z wydanych rekomendacji nie jest zalecany konkretny produkt leczniczy należący do preparatów toksyny botulinowej typu A. Jedynie polska grupa ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej zaleca rozważenie zastosowania alkoholu etylowego lub fenolu w celu denerwacji [70]. W przypadku uogólnionej spastyczności terapia obejmuje podawanie doustnych leków: baklofenu lub tizanidyny [75], [78], [79], [82]. Baklofen podawany dokanałowo jest zalecany jedynie w przypadku braku skuteczności toksyny botulinowej lub leków podawanych doustnie, a metody neurochirurgiczne jedynie w przypadku braku skuteczności wszelkich innych form terapii [78]. Żadna z grup ekspertów nie rekomenduje stosowania benzodiazepin w populacji pacjentów po udarze, ze względu na ich liczne działania niepożądane [78], [79]. W odniesieniu do zabiegów fizykalnych nie ma jednoznacznego stanowiska ekspertów odnośnie stosowania konkretnych metod.

Do chwili obecnej (stan na: 07.10.2013 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin®, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [88]. Produkt leczniczy Dysport® otrzymał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach terapeutycznego (obecnie lekowego) programu zdrowotnego NFZ [26] w roku 2009 oraz w roku 2013 [85], natomiast Produkt leczniczy Botox® otrzymał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach terapeutycznego (obecnie lekowego) programu zdrowotnego NFZ [26] w roku 2009. Alkohol etylowy/fenol nie były rozpatrywane przez Agencję

Oceny Technologii Medycznych w analizowanym wskazaniu [88].

Uwzględniając decyzje wydane przez światowe agencje oceny technologii medycznych **produkt leczniczy Xeomin® otrzymał pozytywną rekomendację szkockiego SMC [95] oraz francuskiego HAS [100]** dotyczącą finansowania ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu oraz negatywną rekomendację kanadyjskiego CADTH (z powodu braku porównania z inną aktywną interwencją i brak oceny jakości życia podczas terapii) [92]. Pozytywne rekomendacje w odniesieniu do produktu leczniczego Dysport® wydały: australijski PBAC [90], szkockie SMC [96] oraz francuskie HAS [101], natomiast w odniesieniu do produktu leczniczego Botox®: australijski PBAC [91], szkockie SMC [97] oraz francuskie HAS [102]. Pozostałe Agencje: SBU, IQWiG, AWMSG, NICE, nie rozpatrywały powyższych preparatów toksyny botulinowej typu A w analizowanym wskazaniu. Podobnie, żadna ze światowych agencji oceny technologii medycznych nie rozpatrywała zastosowania alkoholu etylowego/fenolu w analizowanym wskazaniu.

WNIOSKI	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH	PROBLEMU DECYZYJNEGO	ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oceniany produkt jest w chwili obecnej refundowany w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, część B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Mając na uwadze obecność ocenianego produktu w Wykazie wnioskuje się o refundację produktu Xeomin® we wskazaniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u osób dorosłych w ramach istniejącej grupy limitowej – 1055.1, toksyny botulinowe – 1.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej u dorosłych pacjentów w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [3].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A).

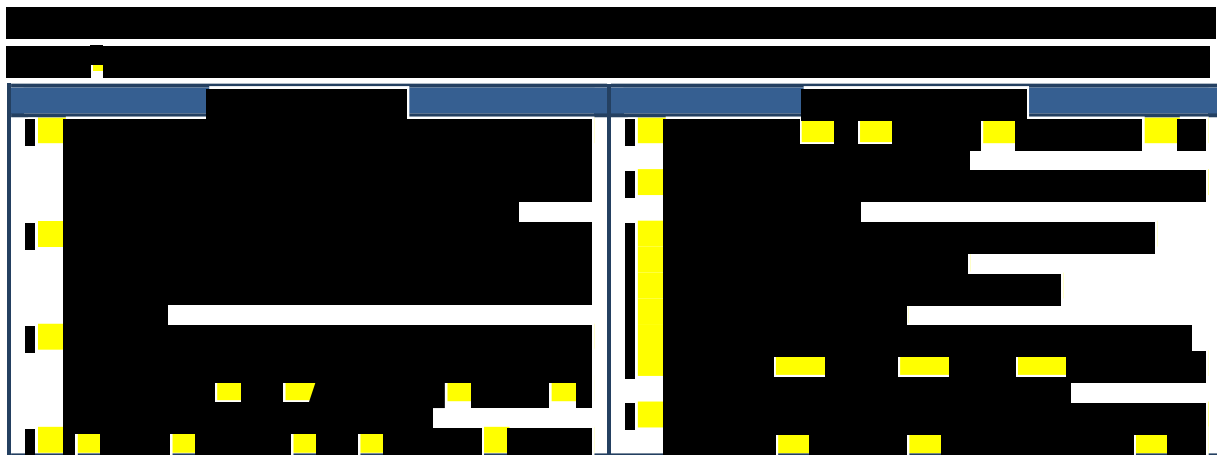
W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Xeomin®, toksyna botulinowa typu A) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (toksyna botulinowa typu A, produkt leczniczy Xeomin®) stanowią dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [2] oraz kryteriami włączenia i wykluczenia w ramach projektu programu lekowego NFZ [3], dostarczonego przez Wnioskodawcę). Należy jednak podkreślić, iż populacja zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeomin® jest węższa od tej proponowanej w ramach programu lekowego NFZ, gdyż obejmuje chorych ze spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści [2], podczas gdy projekt programu lekowego NFZ [3], dostarczony przez Wnioskodawcę obejmuje pacjentów z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej w przynajmniej jednej grupie mięśniowej.





2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Według światowej Organizacji Zdrowia udar to zespół kliniczny związany z nagłym wystąpieniem ogniskowego lub uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, trwający ponad 24 godziny lub prowadzący do zgonu, powstały w wyniku zaburzenia krążenia mózgowego. Przyczyną zaburzenia krążenia może być niedokrwienie (wywołane zatrzymaniem dopływu krwi do mózgu) spowodowane zakrzepicą lub zatorom, jak również krwotok związany z wylewem krwi do mózgu. Udar niedokrwienny mózgu stanowi około 80% przypadków, podczas gdy udar krwotoczny występuje w około 20% przypadków udarów mózgu. Udar może prowadzić do trwałego uszkodzenia neurologicznego, licznych komplikacji i zgonu pacjenta. Objawy udaru zależą od lokalizacji miejsca uszkodzenia i obejmują m. in. porażenie lub niedowład określonych grup mięśniowych, zaburzenia rozumienia i artykulacji mowy, zaburzenia pola widzenia, zaburzenia czucia czy objawy mózdzkowe [4].

Jednym z największych problemów terapeutycznych u chorych po udarze mózgu jest narastająca spastyczność mięśni kończyn niedowładnych. Często jest przyczyną ograniczenia lokomocji i utraty samodzielności w podstawowych czynnościach dnia codziennego. Odzyskanie samodzielności jest w dużym stopniu uzależnione od sprawności ręki. Przywrócenie funkcji ręki u chorych po udarze mózgu jest procesem trudnym, a wielu chorych pozostaje do końca życia w sytuacji osoby funkcjonalnie jednoręcznej [5].

Spastyczność jest, obok dystonii i sztywności, jedną z form wzmożonego napięcia mięśniowego. Według definicji jest to zaburzenie ruchowe, charakteryzujące się wzmożeniem tonicznym odruchów ścięgnistych na rozciąganie (wzmożeniem napięcia mięśniowego) w zależności od szybkości rozciągania. Wynika to z odhamowania odruchu rozciągowego, jako składowej uszkodzenia

motoneuronów na wyższym poziomie [6]. Nasiloną spastyczność może prowadzić do wytworzenia utrwalonych wzorców ułożeń dotkniętych nią części ciała tj. kończyn.

Spastyczność towarzysząca niedowładowi nasila dysfunkcję kończyny, sprawia choremu ból oraz utrudnia rehabilitację. Objaw ten nasila się powoli w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia. W postaciach nieleczonych dochodzi do powstawania przykurczy utrwalonych, nieodwracalnych zmian w postaci kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także zaników mięśniowych. Ponadto spastyczność powoduje zaburzenia snu z powodu trudności w zmianie pozycji oraz bolesnych skurczy i utrudnia codzienne życie chorego, wpływając jednocześnie na pogorszenie samopoczucia. Spastyczność poudarowa ma znaczący wpływ na jakość życia chorych, jak również ich krewnych i najbliższego otoczenia. Schorzenie to jest nie tylko bolesne, ale również często związane z trudnościami w utrzymaniu codziennej higieny, co wymaga pomocy rodziny lub opiekunów [7].

Spastyczność towarzyszy najczęściej udarom mózgu, mózgowemu porażeniu dziecięcemu, urazom czaszkowo-mózgowym i kręgosłupowo-rdzeniowym, stwardnieniu rozsianemu, nabytym uszkodzeniom rdzenia (naczyniowym, guzom, zapalnym), uwarunkowanym genetycznie uszkodzeniom rdzenia kręgowego, chorobom neuronu ruchowego czy niedotlenieniu mózgu po reanimacji. Występuje również w przebiegu postępujących chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego takich jak: leukodystrofie, choroba Hallervordena-Spatza, ceroidolipofuscynoza, choroba Huntingtona i in [7].

2.2. KLASYFIKACJA

W celu oceny nasilenia objawów spastyczności stosuje się różne skale do których należą m. in.:

- skala *Ashwortha* (ang. *Ashworth Scale*, AS) służąca ocenie napięcia mięśniowego w skali od 0 do 4 (gdzie 0 oznacza brak wzmożenia napięcia mięśni, a 4 sztywność mięśni przy zginaniu i prostowaniu) lub zmodyfikowana skala *Ashwortha* (ang. *Modified Ashworth Scale*, MAS),
- skala *Tardieu* (lub zmodyfikowana skala *Tardieu*) oceniająca jakość reakcji mięśniowej, z uwzględnieniem napięcia zależnie od szybkości zginania kończyny,
- skala napięcia mięśni przywodzicieli (ang. *Adductor Tone Rating Scale*),
- skala oceny odruchów ścięgniastych,
- skala częstości występowania spazmów mięśniowych wg. *Penna* (ocenia częstość skurczów mięśniowych w ciągu godziny – na podstawie relacji pacjenta),
- skala częstości występowania spazmów mięśniowych wg. *Snowa* (ocenia częstość skurczów mięśniowych w ciągu doby – na podstawie relacji pacjenta),
- skala oceny siły mięśniowej (ang. *Medical Research Council Scale*, MRC),
- zakres ruchliwość stawów np. wg. skali ROM (ang. *Range of Motion*) [8], [9], [10].

Najczęściej stosowanymi skalami oceny napięcia mięśniowego w spastyczności są: skala *Ashworth* oraz zmodyfikowana skala *Ashworth*. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis powyższych skal wraz z opisem zmodyfikowanej skali *Tardieu*.

Tabela 2. Opis skal służących ocenie napięcia mięśniowego (skala *Ashwortha*) i jakości reakcji mięśniowej (skala *Tardle*) [11], [12], [13].

Skala <i>Ashwortha</i> [11]		Zmodyfikowana skala <i>Ashwortha</i> [12]		Zmodyfikowana skala <i>Tardleu</i> [13]				
				Jakość reakcji mięśniowej (X)		Szybkość rozciągania (V)		Kąt reakcji mięśniowej (Y)
0	Bez zwiększonego napięcia mięśniowego	0	Napięcie prawidłowe lub obniżone	0	Brak oporu w przebiegu ruchu biernego	V1	Tak wolno jak to jest możliwe	Reakcja mięśniowa
1	Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostu	1	Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania	1	Lekki opór w trakcie trwania ruchu biernego, bez wyraźnych przytrzymań przy określonym kącie			
2	Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością	+1	Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie	2	Wyraźne przytrzymanie przy określonym kącie przerywające bierny ruch, z następującym rozluźnieniem	V2	Szybkość segmentu kończyny opadającego pod wpływem siły ciężkości	
3	Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania	2	Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać	3	Wywołujący zmęczenie klonus (trwający mniej niż 10 sekund podczas utrzymania rozciągniętego mięśnia z siłą niepozwalającą na jego rozluźnienie), występujący przy określonym kącie			
4	Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście	3	Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania	4	Nie wywołujący zmęczenia klonus (trwający ponad 10 sekund podczas utrzymania rozciągniętego mięśnia z siłą niepozwalającą na jego rozluźnienie), występujący przy określonym kącie	V3	Tak szybko jak to jest możliwe (szybciej niż samoistne opadnie segmentu kończyny po wpływie siły ciężkości)	
-	-	4	Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście	5	Staw jest unieruchomiony			

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

2.3.1. ETIOLOGIA

Wynikiem udaru jest często uszkodzenie dróg zstępujących do segmentu rdzenia, co zwiększa jego autonomię. Brak kontroli ze strony wyższych, ponadrzeniowych ośrodków prowadzi do zwiększonej pobudliwości motoneuronów, przejawiającej się między innymi zwiększeniem aktywności kanałów sodowych i wapniowych motoneuronów. Następstwem przemian w układzie nerwowym są zmiany działania i struktury mięśni, do których należą: niedowład lub bezwład mięśni, zwiększenie ich napięcia, wzmożenie odruchów własnych, współruchy, automatyzmy, nasilenie odruchów obronnych, objawy patologiczne i klonusy [7].

Rozwój spastyczności przebiega zazwyczaj kilkietapowo. W początkowej fazie tuż po uszkodzeniu wyższych motoneuronów (będącego wynikiem np. udaru) następuje często okres zwiotczenia mięśni. Dopiero w następnym etapie pojawia się nadaktywność, występująca być może jako mechanizm kompensacyjny ośrodkowego układu nerwowego, proces ten jednak nie jest do końca poznany [14].

Patofizjologiczna przyczyna spastyczności nadal nie jest do końca wyjaśniona. Podłożem spastyczności jest zaburzenie równowagi między mechanizmami pobudzającymi i hamującymi w regulacji motoneuronów alfa i gamma rdzenia kręgowego. Napięcie mięśniowe regulowane jest przez hamujące i pobudzające ośrodki nadrženiowe oraz ośrodki rdzeniowe. Za mechanizmy odpowiedzialne z powstawanie spastyczności uważa się;

- wypadnięcie funkcji interneuronów hamujących, co powoduje nadpobudliwość motoneuronów rdzenia (utrata kontroli przez ośrodki nadrženiowe),
- zmiany we właściwościach błon motoneuronów alfa powodujące ich nadmierną nadpobudliwość (z powodu „odcięcia” kontroli od górnego motoneuronu) i tworzenie na ich powierzchni nowych licznych zakończeń,
- zmiana wewnętrznych mechanicznych właściwości mięśni, prowadząca do rozwoju trwałych przykurczów [7].

Pod wpływem długo trwającego wzrostu napięcia mięśniowego dochodzi z czasem do powstania zmian w mechanicznych właściwościach samych mięśni, co prowadzi do powstania utrwalonych przykurczów. Mięśnie i ścięgna stają się mniej podatne na rozciąganie, sztywne i ulegają zwłóknieniu. Spastyczność powoduje zmiany strukturalne we włóknach mięśniowych, polegające na ich skróceniu oraz pojawieniu się dodatkowych połączeń między włóknami aktywnymi i miozyny (tixotropia) co powoduje krótkotrwałą i odwracalną pod wpływem powtarzanego rozciągania sztywność mięśnia [9].

Zmiany wewnątrzmięśniowe obejmują także zmiany w obrębie tkanki łącznej (włóknienie mięśni u chorych z przewlekłą spastycznością), atrofię, a następnie sztywność i przykurcz, niepoddający się leczeniu farmakologicznemu [15]. O ile wzmożenie odruchu na rozciąganie jest głównym mechanizmem spastycznego wzmożenia napięcia mięśniowego w pierwszym roku choroby (np. po przebytych udarze), to zmiany reologiczne w obrębie mięśni dotyczą spastyczności długotrwałej [16].

2.3.2. CZYNNIKI RYZYKA

Do czynników ryzyka wystąpienia udaru zaliczyć należy w pierwszej kolejności wiek chorych – ryzyko wystąpienia udaru wzrasta wykładniczo wraz z wiekiem zarówno w przypadku kobiet jak i mężczyzn. Wraz z wiekiem częstość występowania udarów w populacji dorosłych podwaja się z każdą dekadą i dotyczy aż 5% osób powyżej 65. roku życia. Do innych niemodyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia udaru zalicza się płeć (udar mózgu w większym odsetku dotyczy mężczyzn), pochodzenie etniczne (bardziej narażeni są osobnicy rasy czarnej i Latynosi) oraz predyspozycje genetyczne [17]. Z pozostałych, modyfikowalnych czynników ryzyka udaru wymienić należy:

- nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia gospodarki lipidowej,
- palenie tytoniu,
- choroby serca,
- cukrzyca,
- nadużywanie alkoholu,
- wcześniej przebyty udar mózgu,
- zaburzenia krzepnięcia,
- otyłość [4], [17].

Badania przeprowadzono w populacji pacjentów po udarze mózgu, jako czynniki ryzyka wystąpienia spastyczności wskazują: przebyty wcześniej udar, rozległe zmiany poudarowe wykazane w badaniu tomografii komputerowej, wykonywanie wcześniej pracy manualnej, długotrwałą fizjoterapię, dolegliwości bólowe, ból pojawiający się wraz ze spastycznością, osłabieniem mięśni i wcześniejszą chorobą naczyniową [18], [19]. Wysoki stopień niedowładu i osłabiona wrażliwość na bodźce występujące w momencie wystąpienia udaru są jednymi z czynników predykcyjnych wystąpienia poważnej spastyczności [8].

Spośród licznych czynników predykcyjnych mogących wpływać na rozwój poudarowej spastyczności zaobserwowano, iż niższy wynik w skali oceny czynności życia codziennego (ang. *Barthel Index*, BI) w 7 dniu po udarze i wczesna słabość kończyn dolnych lub górnych była związana z ryzykiem wystąpienia spastyczności w okresie 12. miesięcy po udarze. Natomiast niższy wynik w skali oceny

czynności życia codziennego w 7. dniu po udarze, słabość lewej połowy ciała oraz palenie tytoniu (kiedykolwiek) było związane z większym nasileniem spastyczności występującej w okresie 12. miesięcy po udarze [20].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY

2.4.1. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE

Spastyczność jest jedną z form napięcia mięśniowego. Stąd diagnoza w pierwszej kolejności powinna ocenić czy u pacjenta występuje spastyczność, czy też inna forma napięcia mięśniowego, do którego należą również dystonie, sztywność, miotonie oraz przykurcze.

Ocena stopnia spastyczności polega na stwierdzeniu, które mięśnie lub grupy mięśni są nadaktywne. Zadanie to nie jest łatwe, gdyż wiele mięśni może zaburzać ruchomość stawu, a nie wszystkie mięśnie potencjalnie powodujące deformacje są spastyczne. W celu wykrycia przyczyn deformacji stosować można badanie EMG (elektromiografia) z diagnostycznym blokowaniem przy użyciu miejscowych środków znieczulających. Diagnostyczne blokowanie punktów ruchowych kończyn pozwala na stwierdzenie czy wybrane postępowanie lecznicze osłabiające mięśnie jest wskazane dla obniżenia np. sztywności kolana. Badanie stopnia spastyczności polega na kompleksowej ocenie i badaniu neurologicznym, ortopedycznym, fizjoterapeutycznym, z równoczesnym określeniem zakresu dziennej aktywności życiowej pacjenta przed specyficznym leczeniem i po jego zastosowaniu. Obejmuje ona badanie napięcia mięśniowego, ruchomości, siły, równowagi i wytrzymałości. W diagnozie spastyczności dużą rolę odgrywa subiektywna ocena chorego lub też osób opiekujących się pacjentem [20].

W diagnostyce oraz ocenie skuteczności leczenia spastyczności stosowane są również badania elektrofizjologiczne. Polegają one na badaniu neurofizjologicznej odpowiedzi na bodźce elektryczne (np. odruch *Hoffmana*), na bodźce mechaniczne (odruch ścięgnisty) oraz podczas wykonywania czynnych i biernych ruchów (test wahadła czy elektromiografia - EMG). Zarówno test wahadła *Wartenberga* jak również elektromiografia są połączeniem technik elektrofizjologicznych z biomechanicznymi – te ostatnie polegają przede wszystkim na pomiarze oporu podczas wykonywania ruchu w stawie [9].

W celach diagnostycznych wykorzystuje się również metody oceny chodu lub umiejętności wykonywania czynności dnia codziennego, np. skala FIM (ang. *Functional Independance Measure*) czy wskaźnik Barthela (ang. *Index Barthel*) [9]. Wskaźnik Barthela służy do oceny ograniczeń codziennej aktywności pacjentów wskutek zaburzeń motoryki występujących po udarze. Ocenia on 10 aspektów

aktywności związanej z samodzielnością i mobilnością [22]. Dodatkowe instrumenty służące ocenie stanu pacjenta ze spastycznością poudarową to ocena nasilenia bólu np. wg. skali VAS (ang. *Visual Analog Scale*) czy jakość życia chorych [9].

2.4.2. OBJAWY

Obraz spastyczności w mniejszym stopniu zależy od charakteru uszkodzenia (przyczyny), a w znacznie większym stopniu od jego lokalizacji i rozległości. W następstwie udaru mózgu może dojść do uszkodzenia motoneuronów na wyższym poziomie (co zwane jest uszkodzeniem górnego motoneuronu lub zespołem neuronu górnego) i prowadzi zwykle do występowania różnego typu współwystępujących objawów, do których oprócz spastyczności należą np. niedowład, obecność odruchów patologicznych czy stopotrząs. Zespół neuronu górnego jest wynikiem uszkodzenia zstępujących dróg ruchowych (piramidowych) na poziomie kory ruchowej, pnia mózgu lub rdzenia kręgowego. Wyróżnia się tzw. pozytywne i negatywne symptomy charakteryzujące zespół neuronu górnego, przedstawione w tabeli poniżej [23].

Tabela 3. Pozytywne i negatywne symptomy zespołu neuronu górnego [23].

Pozytywne	Negatywne
<ul style="list-style-type: none"> • wzmocnienie odruchów ścięgniastych, <ul style="list-style-type: none"> • konusy, • objaw Babińskiego, • spastyczność, • skurcze prostowników, • skurcze zginaczy, • zgięcie kończyny dolnej, • brak koordynacji ruchowej, • inne spastyczne dystonie 	<ul style="list-style-type: none"> • słabość mięśni, • utrata zręczności, • męczliwość

Do klinicznych objawów spastyczności (zwanej także napięciem typu scyzorykowego) zalicza się wzmożone napięcie mięśniowe, któremu towarzyszą zwykle wygórowane odruchy ścięgniaste, osłabienie siły i zła koordynacja ruchowa [20], wyszczególnione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Poszczególne objawy spastyczności [9].

Cecha	Objawy spastyczności
Rodzaj uszkodzenia	uszkodzenie górnego motoneuronu
Napięcie mięśniowe	wzmożone tylko przy rozciąganiu mięśnia, zależne od szybkości rozciągania, w spoczynku prawidłowe
Opór przy badaniu	objaw „scyzorykowy”
Odruchy głębokie	wygórowane, rozszerzona strefa wywołania
Objawy piramidowe	m.in. objaw Babińskiego
Postawa ciała	pozycja <i>Wernicke'go-Manna</i> , tetra- lub parapareza, zależnie od typu uszkodzenia

Pośród specyficznych objawów klinicznych spastyczności kończyny górnej pacjentów po udarze mózgu wymienić należy:

- przywiedzenie i rotacja wewnętrzna w stawie ramiennym,
- zgięcie w stawie łokciowym, powodujące zgięcie całego przedramienia,
- obrót (pronacja) do wewnątrz przedramienia,
- zaciśnięcie ręki w pięść,
- zgięcie nadgarstka,
- zgięcie i przywiedzenie kciuka [20], [24].

Spastyczność poprzez ograniczenie prawidłowej funkcji mięśni i wzrost ich napięcia prowadzi w konsekwencji do powstawania przykurczy mięśniowo-ścięgnistych, deformacji kości i sztywności lub niestabilności stawów [7].

2.5. ROKOWANIE

Pośród czynników wystąpienia trwałej spastyczności poudarowej wymienia się: niedowład w spastycznej kończynie, pogłębienie się niedowładu w 16 tygodni w porównaniu do wartości początkowej, wartość MAS \geq 2 w co najmniej jednym stawie w okresie 6 tygodni od udaru, zwiększone napięcie mięśniowe w obrębie ponad dwóch stawów kończyny, hemispastyczność w okresie 6 tygodni po udarze oraz niski wskaźnik Barthel [8]. Około 70% chorych, u których wynik wskaźnika Barthela wynosi poniżej 40 umiera lub cierpi na poważne zaburzenia po 6 miesiącach od udaru, podczas gdy 95% pacjentów z wynikiem powyżej 80% powraca do zdrowia [8].

2.6. EPIDEMIOLOGIA

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące epidemiologii analizowanego schorzenia.

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA W POLSCE

W Polsce, w populacji liczącej 38 milionów mieszkańców, około 60 tys. chorych jest hospitalizowanych każdego roku z powodu udaru mózgu [25]. Współczynniki zapadalności na udar mózgu w naszym kraju wynoszą 177,3 na 100 tys. mężczyzn i 125 na 100 tys. kobiet. Oznacza to, że zapadalność na udar mózgu w Polsce kształtuje się i utrzymuje na średnim poziomie europejskim [26], [27].

Pierwsze duże badania epidemiologiczne dotyczące chorób układu krążenia w Polsce pod nazwą POLMONICA wykazały, iż współczynnik zapadalności na udar mózgu w latach 1984-1987 wynosił 171/100

000 mężczyzn oraz 85-90/100 000 kobiet [28], [29]. Zbliżone wyniki uzyskano w latach 1991-1994 [29]. Na podstawie danych pochodzących z Krakowskiego Rejestru Udarowego, zebranych w okresie czasu od 1 lipca 1999 r. do 30 czerwca 2000 r. oszacowano ryzyko wystąpienia udaru mózgu w populacji krakowskiej z uwzględnieniem grup wiekowych i płci, przedstawione w tabeli poniżej [30].

Tabela 5. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu w populacji krakowskiej (lata: 1999-2000) [30].

Zakres wiekowy	Mężczyźni		Kobiety		Współczynnik ogólny udarów mózgu		
	liczebność populacji	przypadki udaru mózgu	liczebność populacji	przypadki udaru mózgu	mężczyźni	kobiety	ogółem
18-29	73 841	1	75 673	2	1,4	2,6	2,0
30-44	74 458	16	81 115	16	21,5	19,7	20,6
45-54	51 989	70	61 049	51	134,6	83,5	107,0
55-64	33 104	107	40 567	66	323,2	162,7	234,8
65-74	26 288	193	38 021	182	734,2	478,7	583,1
75-84	8735	101	17 599	182	1156,3	1034,1	1074,7
≥85	1856	30	5525	79	1616,4	1429,9	1476,8
ogółem	270 271	518	319 549	578	191,7	180,9	185,8
Ryzyko udaru skorygowane względem standardowej populacji europejskiej					218,3	151,9	180,0

Powyższe wyniki wskazują, iż z końcem lat 90-tych częstotliwość występowania udarów mózgu w populacji dużego polskiego miasta była zbliżona do średniej europejskiej. Analiza powyższych wyników wskazuje na wyższe ryzyko wystąpienia udaru mózgu w populacji mężczyzn. Prawdopodobieństwo udaru mózgu rośnie wraz z wiekiem pacjentów, osiągając najwyższe wartości w populacji osób w wieku powyżej 85 lat [30].

Najobszerniejsze dane dotyczące epidemiologii udarów mózgu w Polsce pochodzą z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z roku 2004, gdzie badaniem objęto ponad 14,5 tys. gospodarstw domowych, w których zbadano 42991 osób, mieszkających na obszarach miejskich i wiejskich całego kraju [31].

Tabela 6. Przebyty udar lub wylew krwi do mózgu (obecny lub w przeszłości) według danych GUS z 2004 roku [31].

Zakres wiekowy	Liczebność populacji (w tysiącach)	Przypadki udaru lub wylewu krwi do mózgu (w tysiącach)	Przypadki udaru lub wylewu krwi do mózgu (w odsetkach)
15-19	2980,5	-	-
20-29	6368,8	2,9	0
30-39	5031,3	5,8	0,05
40-49	5679,4	28,8	0,25
50-59	5206,8	72,5	0,7

60-69	3073,2	111,5	1,8
≥70	3456,6	200,9	2,95
ogółem	31796,6	422,3	0,65

Dane pozyskane z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące chorych leczonych z powodu udaru mózgu w Zabrzu w latach 2005-2006 wykazały, iż zapadalność na udar mózgu wynosiła 167/100 000 przypadków populacji ogólnej (211 wśród mężczyzn i 130 wśród kobiet), co stanowi wskaźnik porównywalny z innymi krajami Europy Zachodniej [32]. Najnowsze dane dotyczące epidemiologii udarów mózgu w Polsce dostarczają wyniki badania przeprowadzonego w województwie pomorskim. Autorzy badania, uwzględniając uzyskane wyniki pochodzące z okresu od stycznia 2009 do października 2009 oraz symulację całorocznego okresu raportowania szacują liczbę udarów mózgu w województwie pomorskim na 5,5 tysiąca przypadków rocznie (przy populacji ogólnej zamieszkującej województwo pomorskie wynoszącej 2 200 000 mieszkańców). W porównaniu do roku 2004, w którym na tym samym terenie raportowano około 4 000 tysięcy przypadków, zanotowano wzrost częstości występowania udaru mózgu [33]. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych prowadzonych w ostatnich latach szacuje się, iż rocznie w Polsce występuje około 60 000 nowych zachorowań na udar [25]. W związku z szacowanym wzrostem liczby osób po 65. roku życia, jak również zwiększeniem odsetka pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru (do których należą m. in. cukrzyca i nadciśnienie tętnicze) należy się spodziewać w Polsce ogólnego wzrostu nowych zachorowań na udar z 60 000 – 70 000 tysięcy rocznie do 82 800-96 600 w ciągu roku [34].

Pomimo że zapadalność w Polsce utrzymuje się na średnim poziomie europejskim, znacznie gorzej przedstawia się problem umieralności chorych z udarem mózgu. Wynosi ona 106,4 na 100 tys. mężczyzn i 78,7 na 100 tys. kobiet i jest jedną z najwyższych w Europie [35]. Równie niekorzystny jest współczynnik niepełnosprawności chorych, którzy przeżyli udar mózgu. Podczas gdy w krajach wysoko rozwiniętych około 50% chorych pozostaje niepełnosprawnymi, w Polsce współczynnik ten wynosi 70% [27].

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Warszawie w późnych latach 80 i wczesnych 90-tych wskazywały na bardzo wysoką śmiertelność z powodu udaru mózgu. Ryzyko zgonu w okresie 28 dni od wystąpienia udaru wynosiło 35-38% w grupie mężczyzn i 34-47% w grupie kobiet, co było wynikiem bardzo niekorzystnym na tle krajów Europy Zachodniej [36], [37]. Od tego czasu nastąpiła znaczna poprawa w opiece, diagnostyce i leczeniu chorych po udarze.

Tabela 7. Śmiertelność z powodu udaru mózgu w populacji krakowskiej (lata: 1999-2000) [30].

Przypadki udarów mózgu	Śmiertelność			
	30-dniowa	90-dniowa	180-dniowa	Roczna
1096	17,8%	28,1%	30,8%	39,7%

Powyższe wyniki wskazują, iż z końcem lat 90-tych, w populacji dużego polskiego miasta, śmiertelność z powodu udarów mózgu obniżyła się znacząco w porównaniu do danych z późnych latach 80 i wczesnych 90-tych [30]. Potwierdzają to wyniki analizy dotyczącej umieralności z powodu udarów mózgu w Polsce, z których wynika, że od początku lat 90. obserwuje się w Polsce spadek umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród mężczyzn w wieku 45-64 lat oraz wśród kobiet w wieku 55-64 lat [38]. Porównanie dwóch badań populacyjnych prowadzonych w Warszawie w latach 1991/1992 oraz 2005 wykazało spadek zarówno śmiertelności 30-dniowej (z 43% do 14,9%), jak również rocznej (z 59,7% do 33,1%) [39]. Analiza wyników z 26 ośrodków klinicznych w Polsce przeprowadzona w latach 2001-2002 wykazała, iż ryzyko zgonu podczas pierwszych 30 dni hospitalizacji po udarze mózgu wynosi od 8% do 32% [40]. Dwudziestoosmiodniowa śmiertelność z powodu udaru mózgu w populacji pacjentów z Zabrze wynosiła 18,3% [32].

Najnowsze dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) dotyczące śmiertelności poudarowej w Polsce przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 8. Śmiertelność szpitalna w okresie 30 dni, osób hospitalizowanych z powodu zatoru mózgu i krwotoku mózgowego w Polsce, w latach 2004-2010 (dane NIZP-PZH) [108].

Rok	Zator mózgu (udar niedokrwieny)	Udar o nieokreślonej etiologii	Krwotok mózgowy (udar krwotoczny)
2004	14,2	23,7	28,5
2005	14,6	22,6	29,3
2006	13,5	23,4	28,7
2007	13,1	24,6	28,4
2008	13,4	24,6	30,4
2009	13,2	23,1	30,5
2010	12,6	16,5	31,4

Autorzy raportu NIZP – PZH zwracają uwagę na wysoką w porównaniu z innymi krajami śmiertelność z powodu udaru mózgu. Szczególnie wysoki jest odsetek śmiertelności z powodu udaru o nieokreślonej etiologii (16,5% w 2010 roku) [108].

Podsumowując, pomimo znaczącego spadku śmiertelności z powodu udaru mózgu w ostatnich latach, przeprowadzona w ramach badania *The International Stroke Trial* analiza wczesnej (do 14 dni po udarze) śmiertelności pacjentów w Polsce wynosząca 13%, w porównaniu do 9,6% w innych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych [41] wskazuje na konieczność dalszej poprawy leczenia pacjentów po udarze mózgu w Polsce.

Nie odnaleziono badań pozwalających na przedstawienie danych epidemiologicznych dotyczących spastyczności poudarowej w Polsce. Dane dotyczące ryzyka wystąpienia spastyczności po udarze w populacji światowej szacują to ryzyko na około 20%. Odnosząc powyższe dane do populacji polskiej można stwierdzić, iż problem spastyczności poudarowej dotyczy około 3000-9000 chorych w Polsce [42].

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA NA ŚWIECIE

Dane epidemiologiczne wskazują, iż w Stanach Zjednoczonych około 795 tys. osób doświadcza udaru mózgu, co oznacza ryzyko wystąpienia od 200 do 300 na 100 tys. przypadków [43], [111]. Około 610 tys. tych przypadków dotyczy pierwszego udaru, podczas gdy 185 tys. to ponowne udary. Dotykają one około 55 tys. więcej kobiet niż mężczyzn [44], [111]. W Europie ryzyko udaru jest niższe i wynosi 113 na 100 tys. przypadków [45]. Według statystyk z 2013 roku szacuje się, iż w Wielkiej Brytanii każdego roku 152 000 osób doświadcza udaru mózgu, a ogółem w tym kraju żyje około 1 100 000 pacjentów po udarze. Około połowa z tych chorych wymaga pomocy opiekunów w wykonywaniu codziennych czynności [110].

Udar mózgu jest trzecią, co do częstości, przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych ekonomicznie, po chorobach serca i nowotworach, a drugą w krajach rozwijających się oraz pierwszą przyczyną niesprawności w populacji osób dorosłych. Szacuje się, że z powodu udaru umiera rocznie 4,6 miliona ludzi na świecie, w tym 3,2 miliona w krajach rozwijających się i 1,2 miliona w krajach wysoko uprzemysłowionych [46], [47]. Według danych *National Center of Health Statistics* (NCHS) w 2005 roku śmiertelność poudarowa w Stanach Zjednoczonych wynosiła 143,579. Zachorowalność na udar wzrasta wraz z wiekiem [25].

W długofalowych badaniach stwierdzono, że w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zapadalność i umieralność na udary mózgu w krajach rozwiniętych znacznie się zmniejszyły. Jest to przede wszystkim efekt zapoczątkowanego w latach 70. powszechnego leczenia i profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Współczynniki umieralności w krajach Europy Zachodniej wynosiły w latach 1970-1985 odpowiednio dla mężczyzn i dla kobiet: w Szwajcarii 21 na 100 tys. i 38 na 100 tys., we Francji 28 na 100 tys. i 60 na 100 tys., w Stanach Zjednoczonych 35 na 100 tys. i 45 na 100 tys., w Finlandii 57 na 100 tys. i 98 na 100 tys. oraz w Bułgarii 156 na 100 tys. i 249 na 100 tys. [35]. W latach 2007-2009 współczynnik umieralności z powodu udaru mózgu wynosił w populacji mężczyzn: w Szwajcarii 4, we Francji 6, w Finlandii 10, a w Bułgarii 49 [109].

Najbardziej aktualne dane pochodzące z Europy (2012 rok) wskazują, iż ryzyko zgonu z powodu udaru w populacji kobiet i mężczyzn w Europie wynosi odpowiednio 15% i 10% [109].

Wśród chorych po przebytych udarze, po 6 miesiącach od udaru, u 48% utrzymuje się niedowład połowiczny, 22% nie chodzi samodzielnie, 24–53% wymaga pomocy w czynnościach dnia codziennego, 12–18% ma zaburzenia mowy, zaś u 32% występują objawy depresji. W zakresie kończyny dolnej chorzy szybciej odzyskują sprawność pozwalającą im na stanie lub chodzenie. Jedynie około 5% chorych po udarze mózgu odzyskuje pełną sprawność kończyny górnej. W około 35% przypadków niedowładowi towarzyszy spastycznie wzmożone napięcie mięśniowe, które może stanowić główny problem w codziennym życiu chorego i rehabilitacji [26].

Przeprowadzone w Europie badania wskazują, iż spastyczność jest częstym następstwem udaru. W prospektywnej próbie klinicznej przeprowadzonej w Szwecji w 2001 roku wykazano, iż spastyczność i niedowład połowiczny obserwowano u 21% pacjentów tuż po rozpoczęciu obserwacji i odpowiednio u 19% i 20% pacjentów po 3 i 18 miesiącach od wystąpienia udaru. Spastyczność kończyny górnej występowała u odpowiednio 65%, 39% i 23% wszystkich przypadków tego schorzenia w okresie czasu 0, 3 i 18 miesięcy od udaru, natomiast spastyczność kończyny górnej i dolnej u odpowiednio 30%, 56% i 77% przypadków [48], [49]. Kolejna próba kliniczna przeprowadzona w Szwecji miała na celu ocenę ryzyka wystąpienia spastyczności poudarowej z uwzględnieniem jej nasilenia – spastyczność jakiegokolwiek stopnia i spastyczność upośledzająca – które obserwowano odpowiednio u 18% i 6% analizowanej populacji. Spastyczność upośledzająca występowała częściej w grupie pacjentów poniżej 65. roku życia oraz po udarze krwotocznym [28]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii w 1996 roku, 38% pacjentów ocenianych w okresie obserwacji rozwinęło spastyczność do 12. miesiąca po wystąpieniu udaru. Nie obserwowano korelacji pomiędzy wystąpieniem w historii choroby wcześniejszego udaru, a rozwojem spastyczności. Dodatkowo w badaniu tym wykazano, iż pacjenci ze spastycznością poudarową znacznie częściej przebywają w ośrodkach opieki niż we własnych domach i są bardziej upośledzeni funkcjonalnie od chorych po udarze, ale bez spastyczności [50]. Prawdopodobieństwo wystąpienia spastyczności poudarowej w populacji południowoamerykańskiej, oceniane w próbie klinicznej przeprowadzonej w Brazylii wynosiło 25% [18]. W tabeli poniżej zebrano najważniejsze dane podsumowujące wyniki badań dotyczących częstości występowania spastyczności poudarowej.

Tabela 9. Częstość występowania spastyczności poudarowej na podstawie danych literaturowych [23].

Badanie	Liczba pacjentów	Etiologia udaru	Czas od udaru do oceny spastyczności	Wystąpienie spastyczności
[50]	106	Udar (wykluczono TIA i SAH*)	12 miesięcy	38%
[20]	106	Udar (wykluczono TIA i SAH)	12 miesięcy	36%; poważna spastyczność - 21%
[48]	95	Pierwszy udar (wykluczono SAH i uszkodzenia mózgu)	Średnia 5,4 dnia od udaru 3 miesiące	21% (początkowo) 19% (po 3 miesiącach)

[49]	66	Pierwszy udar (wykluczono SAH i uszkodzenia mózgu)	18 miesięcy	20%
[51]	140	Pierwszy udar (zawał mózgu lub krwotok śródmózgowy)	12 miesięcy	18% upośledzająca spastyczność – 6%
[18]	146	Udar niedokrwienny	12 miesięcy	25%

*TIA (ang. *Temporary Ischaemic Attacks*) - przemijający atak niedokrwienny

*SAH (ang. *SubArachnoid Hemorrhage*) – krwawienie podpajęczynówkowe

Powyższe wyniki wskazują, iż ryzyko wystąpienia spastyczności poudarowej wynosi od 18 do 38%. Różnice pomiędzy wynikami poszczególnych badań wynikać mogą zarówno z heterogenności populacji pod względem etiologii udaru, jak również oceny spastyczności według różnych skal oceny napięcia mięśniowego [23].

2.7. METODY LECZENIA

Spastyczność pogarsza jakość życia chorych między innymi z powodu licznych ograniczeń w życiu codziennym oraz bolesnych skurczy. Ogranicza funkcje stania i chodzenia, powoduje ból i dyskomfort, ogranicza możliwość przemieszczania się i wykonywanie podstawowych czynności, takich jak dbanie o higienę, ubieranie, jedzenie czy pisanie. Spastyczność przyczynia się również do występowania powikłań, do których należą m. in. odleżyny, zakrzepica żylna, infekcje układu oddechowego i moczowego, zaparcia, trwałe przykurcze, osteoporoza, zaniki mięśni i dalsze ograniczenie funkcji ruchowych [7].

Celem leczenia spastyczności jest poprawa funkcji kończyn, zmniejszenie bólu, poprawa ułożenia kończyn, ułatwienie rehabilitacji, zapobieganie powstawaniu trwałych przykurczy, poprawa higieny, zwiększenie samodzielności w codziennych czynnościach, poprawa mobilności chorego [7].

Leczenie spastyczności jest leczeniem objawowym i zazwyczaj złożonym z terapii farmakologicznej oraz rehabilitacji prowadzonej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny. Do metod stosowanych w terapii spastyczności zalicza się: terapię fizykalną, stosowane doustnie leki lub podawany dokanałowo baklofen, chemodenerwację oraz zabiegi chirurgiczne [20]. Spośród szerokiej gamy preparatów stosowanych w tym schorzeniu wyróżnić należy grupę leków podawanych doustnie: benzodiazepiny (diazepam, clonazepam, tetrazepam), baklofen, dantrolen, tizanidyna, gabapentyna, tolperizon, leki dokanałowe - baklofen w pompie (ang. *IntraThecal Baclofen*, ITB) oraz leki podawane miejscowo – bezpośrednio do mięśnia, co powoduje denerwację: toksyna botulinowa BTX-A, alkohol, fenol [7].

Zabiegi fizykalne

Zabiegi fizykalne stanowią podstawę w łagodzeniu objawów spastyczności poprzez redukcję napięcia mięśniowego, zachowanie lub poprawę zakresu ruchów i mobilności, wzmacniając siłę mięśni i koordynację oraz poprawiając samopoczucie chorego. Dobór leczenia jest indywidualny dla każdego pacjenta. Do tej formy terapii zalicza się: konwencjonalną rehabilitację, techniki „ułatwiania” (np. proprioceptywne nerwowo-mięśniowe ułatwianie - torowanie, które przywraca poprzez znaczące wykorzystanie ruchu utraconą funkcję ruchową organizmu), techniki biofeedbacku, elektryczną stymulację oraz ortezy. Powyższe metody fizykalne pomagają utrzymać mięśnie w odpowiednim napięciu i ułatwiają wykonywanie codziennych zajęć poprzez regularność zabiegów.

Farmakoterapia – leki podawane ogólnoustrojowo (doustnie i dokanałowo)

Działanie leków stosowanych w spastyczności opiera się na wykorzystaniu ich antagonizmu lub agonizmu do neuroprzekaźników naturalnych, bądź modyfikacji mechanizmów jonowych bezpośrednio w komórkach mięśni. Oddziaływanie terapeutyków na receptory dla naturalnych neuroprzekaźników prowadzi do zmiany aktywności błonowych kanałów jonowych i wpływa na depolaryzację komórek. Do naturalnych neuroprzekaźników, odgrywających najistotniejszą rolę w regulacji funkcji motoneuronów alfa należą: acetylocholina i aminokwasy takie jak asparagina i GABA [7]. W tej grupie leków znajdują się: preparaty z grupy benzodiazepin (diazepam i tetrazepam), baklofen (stosowany w podaniu dokanałowym tzn. do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego - za pomocą pompy), gabapentyna, z grupy antagonistów aminokwasów pobudzających: tolperizon i lamotrygina, preparaty działające poprzez receptor α_2 -adrenergiczny (tizanidyna). W grupie leków podawanych ogólnoustrojowo wymienić należy także dantrolen regulujący uwalnianie wapnia w sarkoplazmie [7].

Farmakoterapia – leki podawane miejscowo (zastosowanie toksyny botulinowej)

Chemodenerwacja jest terminem oznaczającym przerwanie neurotransmisji poprzez podanie substancji chemicznej. W tym celu stosuje się fenol, alkohol lub toksynę botulinową.

Fenol i alkohol etylowy podaje się miejscowo w stężeniach odpowiednio: 45% oraz 4-6%. Powodują one nieselektywną denaturację białka w miejscu podania, co powoduje koagulację nerwu i martwicę mięśnia. Efekt terapii jest natychmiastowy i stosunkowo długi, nie występuje również alergia na podawane substancje a koszty stosowania tej terapii są stosunkowo niskie. Jednakże lista działań niepożądanych towarzyszących tej formie leczenia jest długa i obejmuje m. in. trwałe porażenia z zaburzeniami czucia, martwicę leczonej grupy mięśni, podrażnienie skóry i przewlekłe zespoły bólowe w miejscu wstrzyknięcia [52].

Toksyna botulinowa typu A (BTX-A) została wprowadzona na rynek farmaceutyczny 20 lat temu. Znalazła zastosowanie w wielu dziedzinach praktyki klinicznej, ze względu na swój mechanizm działania obejmujący obniżanie napięcia mięśni prążkowych i gładkich, wpływ na pozazwojowe zakończenia cholinergiczne w gruczołach potowych i ślinowych oraz działanie przeciwbólowe. W związku z powyższym wykorzystywana jest w terapii dystonii ogniskowych, segmentalnych, połowicznym kurczu twarzy, spastyczności, medycynie estetycznej, achalazji przełyku, szczelinie odbytu, pęcherzu neurogennym, nadpotliwości i nadmiernym ślinieniu oraz w napięciowych bólach głowy, migrenie i bólu neuropatycznym [53].

Toksyna botulinowa typu A znalazła szerokie zastosowanie w terapii spastyczności. Lek ten podawany jest miejscowo do określonych mięśni, co powoduje zmniejszenie ich napięcia w stopniu zależnym od dawki. W porównaniu do stosowanych wstrzyknięć alkoholu lub fenolu nie wywołuje przykrych dysestezji, utrzymujących się niekiedy przez wiele miesięcy, ani też martwicy tkanki mięśniowej [54]. Ze względu na działanie miejscowe preparat ten wykazuje bardzo niewiele działań ubocznych, a jego działanie jest odwracalne, w porównaniu do lokalnych, ale nieodwracalnych zabiegów operacyjnych i odwracalnym, ale uogólnionym wpływie na wszystkie mięśnie leków doustnych. Uzyskanie najlepszego efektu z jednoczesną minimalizacją działań niepożądanych jest możliwe, gdy lek zostanie podany bezpośrednio do zajętego mięśnia, co można osiągnąć przez zastosowanie takich metod, jak neurostimulacja, elektromiografia czy ultrasonografia. Ma to szczególne znaczenie w sytuacji, gdy podaje się lek do mięśni małych i położonych głęboko [43].

BTX-A działa selektywnie na obwodowe zakończenia neuronów cholinergicznych, hamując uwalnianie acetylocholinoi i prowadząc do zmniejszenia skurczu mięśni, stąd też lek ten stanowi wysoko skuteczny i dobrze tolerowany preparat stosowany w objawowym leczeniu ogniskowych dystonii [55], [56], [57] i spastyczności [58].

Najlepsze efekty po podaniu BTX-A uzyskuje się w przypadku spastyczności ogniskowej (lokalnej), która upośledza znacząco funkcję np. chód, przy stosunkowo niewielkim współistniejącym niedowładzie. Zastosowanie toksyny botulinowej typu A pozwala na poprawę funkcji upośledzonej przez spastyczność. W kończynie górnej najczęściej jest to poprawa funkcji chwytnej ręki, a w kończynie dolnej poprawa chodu. Towarzyszący spastyczności znaczący niedowład utrudnia poprawę funkcji kończyny, jednak w takich przypadkach podanie BTX-A może oprócz obniżenia napięcia zmniejszyć ból czy towarzyszącą dystonię. U dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym stosowanie toksyny botulinowej zapobiega powstawaniu zmian w tkankach miękkich i rozwojowi trwałych przykurczów. Natomiast w modelach zwierzęcych wykazano, iż BTX-A wpływa korzystnie na rozwój mięśni, ulegających stopniowemu uszkodzeniu w wyniku spastyczności [59].

Zastosowanie toksyny botulinowej stanowi część złożonej terapii spastyczności. Celami zastosowania toksyny botulinowej są:

- złagodzenie objawów – zmniejszenie uczucia bólu, częstotliwości skurczów mięśni oraz ruchów mimowolnych;
- funkcjonalna poprawa w zakresie mobilności (chodzenie, utrzymanie prawidłowego balansu ciała, zręczność), samodzielności dotyczącej mycia, ubierania, jedzenia czy picia oraz poprawa aktywności seksualnej;
- zapobieganie przykurczom i deformacjom, utrzymanie prawidłowej postawy ciała;
- poprawa efektywności prowadzonej rehabilitacji, zmniejszenie ilości przyjmowania leków antyspastycznych.

Zastosowanie toksyny botulinowej prowadzi do wywołania lokalnego i kontrolowanego niedowładu mięśni. Stąd jej zastosowanie jest szczególnie korzystne w grupie pacjentów z ogniskową spastycznością wywołaną udarem.

Toksyna botulinowa A jest wysoce skuteczną toksyną bakteryjną o dobrze poznanym mechanizmie działania. Jest białkiem składającym się z dwóch łańcuchów: ciężkiego i lekkiego, połączonych mostkiem disiarczkowym. Podjednostka lekka posiada właściwości proteolityczne. Ciężki łańcuch białka BTX-A łączy się z wysokim powinowactwem z miejscami wiążącymi na presynaptycznych zakończeniach neuronów cholinergicznym. Po internalizacji kompleksu, w zakończeniach nerwowych lekki łańcuch toksyny rozszczepia docelowe białko SNAP 25, kluczowe dla uwalniania acetylocholin z zakończeń nerwowych. Poprzez hamowanie uwalniania acetylocholin toksyna botulinowa typu A redukuje skurcz mięśni [2]. Blokada transmisji na poziomie połączeń nerwowo-mięśniowych prowadzi do zaniku zakończeń nerwowych w płytce nerwowo-mięśniowej, a tym samym zaniku organizacji w obrębie płytki. Mechanizm kompensacyjny polegający na rozgałęzianiu się zatrutych zakończeń nerwowych rozpoczyna się po około 4 dniach, prowadząc do wytworzenia czasowo funkcjonalnych synaps i częściowej poprawie funkcji mięśnia przez około 28 dni od podaniu leku. W okresie około 2 miesięcy, zatrute zakończenia nerwowe regenerują się i ponownie są zdolne do uwalniania acetylocholin, a pierwotna organizacja płytki nerwowo-mięśniowej zostaje przywrócona. Następuje zahamowanie rozprzestrzeniania się zakończeń nerwowych i tymczasowo wytworzone synapsy tracą swoją funkcjonalność. W okresie 3 miesięcy powraca stan pierwotny połączenia nerwowo-mięśniowego, z zanikiem wytworzonych po podaniu toksyny botulinowej zakończeń nerwowych [60]. Jednocześnie cholinergiczne zakończenia układu autonomicznego są również narażone na wpływ podania toksyny botulinowej. Śródskórne podania BTX-A prowadzą np. do denerwacji gruczołów krynowych. Stąd też ogólnoustrojowe autonomiczne efekty lokalnego podania toksyny botulinowej mogą obejmować suchość w ustach i problemy z akomodacją oka.

Podsumowując, do zalet stosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności należą:

- przewidywalny efekt, zależny od dawki i całkowicie odwracalny,
- miejscowe działanie wyłączające określoną grupę mięśni,
- zmniejszenie napięcia mięśniowego, poprawa funkcji, hamowanie rozwoju przykurczy,
- lepszy od innych metod efekt kliniczny,
- możliwość łączenia z innymi lekami i metodami leczenia.

Natomiast do potencjalnych ograniczeń powyższej metody zaliczyć należy:

- konieczność powtarzania wstrzyknięć co 3-5 miesięcy,
- relatywnie wysoki koszt leczenia,
- możliwość wytwarzania przeciwciał z wtórną utratą wrażliwości na leczenie [20].

W przypadku spastyczności obejmującej wszystkie lub większość grup mięśni podawana dawka leku może być duża, natomiast w odniesieniu do ostrzykiwania mniejszych mięśni należy rozważyć czy dawka powinna być duża (górny zakres w przypadku założenia maksymalnego zmniejszenia spastyczności) czy niższa w przypadku założenia zachowania funkcji mięśnia. Do innych czynników modyfikujących dawki BTX-A należą: waga pacjenta, masa mięśnia, nasilenie spastyczności oraz wyniki poprzednich iniekcji [24].

Działania niepożądane towarzyszące terapii toksyną botulinową typu A mają zazwyczaj łagodne nasilenie. Pojawiają się zwykle w pomiędzy 1 i 25 dniem od podania i trwają około 1-2 miesięcy. Do najczęściej obserwowanych efektów ubocznych terapii należą: hipertonia, ból, zmęczenie, ból głowy, senność, słabość mięśni, zaburzenia koordynacji, zakażenia układu moczowego, biegunka [61].

U około 5-30% pacjentów nie obserwuje się efektu klinicznego po podaniu toksyny. Do przyczyn takiego efektu zaliczamy: nieodpowiednią dawkę podanego leku, złą ocenę wyniku lub złą technikę wstrzykiwania. W niektórych przypadkach oporność na działanie toksyny można tłumaczyć uwarunkowaniami genetycznymi budowy samego mięśnia lub płytki nerwowo-mięśniowej. Najczęściej jednak w przypadku oporności na leczenie należy brać pod uwagę istnienie pierwotnej lub wtórnej oporności na toksynę botulinową. Wtórna immunizacja jest często obserwowana u pacjentów, u których stosowano duże dawki toksyny w niewielkich odstępach czasu, ponieważ po podaniu domięśniowym toksyna botulinowa w niewielkich ilościach przedostaje się do krwioobiegu, gdzie może być rozpoznawana jako antygen. W związku z tym zaleca się stosowanie leku nie częściej niż co 3 miesiące, w skutecznych, jak najmniejszych dawkach [62].

Farmakoterapia za pomocą toksyny botulinowej nie jest samodzielną opcją terapeutyczną, ale musi być związana z całym programem leczenia obejmującym rehabilitację, fizjoterapię, monitorowanie

oraz leczenie wspomagające. Eksperti kliniczni szacują, że w Polsce rocznie do terapii toksyną botulinową typu A kwalifikowałoby się, ze względu na obraz kliniczny oraz przeciwwskazania, od 2 do 4 tysięcy pacjentów [26]. Dotychczas leczenie toksyną botulinową odbywało się w Polsce w ramach programów terapeutycznych (obecnie lekowych) Narodowego Funduszu Zdrowia i obejmowało dystonie mięśniowe oraz terapię spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym [63], nie uwzględniając jednak leczenia spastyczności dorosłych [64].

Obecnie na polskim rynku zarejestrowane są trzy preparaty BTX-A: Botox[®], Dysport[®] i Xeomin[®]. Jedynym zarejestrowanym lekiem należącym do grupy toksyn botulinowych typu B jest Neurobloc[®]. Wszystkie dotychczas zarejestrowane preparaty BTX-A są lekami pochodzenia biologicznego. Występująca w nich toksyna botulinowa typu A pochodzi z odmiennych szczepów bakterii *Clostridium botulinum*, stad rozróżnia się podtypy toksyny: A1-A4, różniące się składem aminokwasów w mniej niż 16% [65]. Różnice pomiędzy poszczególnymi preparatami BTX-A dotyczą: struktury i wielkości cząsteczki, budowy chemicznej (zawartości białek i ilości toksyny w fiołce) parametrów farmakokinetycznych, siły działania w modelu zwierzęcym i w różnych wskazaniach klinicznych, zdolności do dyfuzji z miejsca podania, bezpieczeństwa i przeliczania dawek, a co za tym idzie kosztów leczenia. Wymienione powyżej różnice wskazują, iż poszczególne preparaty toksyny botulinowej nie są równoważne. Wyniki porównania trzech różnych preparatów BTX-A, stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, przeprowadzonego w przeglądzie z roku 2010 (na podstawie randomizowanych badań klinicznych) zostały przedstawione w tabeli poniżej [53].

Tabela 10. Dane dotyczące zastosowania poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny górnej [53]

Lek	Sumaryczna liczba pacjentów (liczba badań)	Maksymalny czas utrzymującej się istotnej statystycznie poprawy w skali <i>Ashwortha</i>	Procent, o jaki liczba działań niepożądanych była większa w grupie leczonej w stosunku do placebo
Dysport [®]	289 (4)	12-20 tyg.	0-24%
Xeomin [®]	148 (1)	12 tyg.	2%
Botox [®]	143 (2)	9-12 tyg.	0-22%

W randomizowanym badaniu klinicznym produktu leczniczego Xeomin[®] wykazano istotną poprawę w zakresie skali *Ashwortha* w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Czas istotnej statystycznie poprawy wynosił 12 tygodni. Profil bezpieczeństwa terapii był korzystny, nie wykryto przeciwciał neutralizujących [58].

Przeprowadzone próby kliniczne wykazały skuteczność leczenia spastyczności kończyny górnej za pomocą różnych preparatów BTX -A, przy czym należy stwierdzić, że poszczególne preparaty różnią się między sobą, a skala tych różnic w chwili obecnej jest trudna do oceny ze względu na brak badań

bezpośrednich [53]. W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że Xeomin® jest równie skuteczny jak Botox® w leczeniu łagodnego kurczu powiek i dystonii szyjnej [66].

Ze względu na różne właściwości farmakokinetyczne nie ma prostego przelicznika pomiędzy liczbą jednostek poszczególnych preparatów. Wybór preparatu i dawki powinien być dostosowany do każdego pacjenta oraz nasilenia objawów spastyczności. Wyniki badań pokazują, iż preparaty: Xeomin®, Botox®, Dysport® nie są lekami generycznymi, łączy je przynależność do serotypu A oraz mechanizm działania, hamujący uwalnianie acetylocholino z zakończeń presynaptycznych, dzieli natomiast wszystko inne: budowa, ilość toksyny w ampułce, ilość białek kompleksujących, sposób produkcji, dopuszczalne wahania w sile działania między ampułkami, sposób oceny siły działania jednej jednostki, efekty w badaniach klinicznych, profil działań niepożądanych, zalecane przez producenta rozcieńczenia czy schematy ostrzyknięć. Preparaty BTX-A należy traktować zatem jako różne leki i zachować szczególną ostrożność przy ich zamiennym stosowaniu oraz podawaniu większych dawek [53].

BTX-A jest stosowana w leczeniu spastyczności u dorosłych w niemal wszystkich krajach Europy, Xeomin®, zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach europejskich zarejestrowany jest w leczeniu kurczu powiek, dystonii szyjnej oraz poudarowej spastyczności kończyny górnej. Konwencjonalne preparaty toksyny botulinowej zawierają nie tylko samą toksynę botulinową, ale również białka kompleksujące, do których należą m. in. hemglutyniny. Xeomin® w odróżnieniu od tych preparatów nie zawiera białek kompleksujących [67]. Stanowi to pewną przewagę tego preparatu nad pozostałymi lekami z grupy BTX-A, gdyż jakiegokolwiek egzogenne białka wprowadzone do organizmu stanowią potencjalne zagrożenia wystąpienia reakcji immunologicznej. Wprowadzenie dodatkowych (oprócz toksyny botulinowej typu A) białek pochodzących od bakterii *Clostridium* może zwiększać ryzyko tworzenia przeciwciał neutralizujących te substancje [68].

Ponadto należy podkreślić, iż forma przechowywania preparatu Xeomin® jest korzystniejsza od warunków wymaganych wobec leków Botox® i Dysport®. Xeomin® może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) do 4 lat. Natomiast Botox® powinien być przechowywany przez maksimum 3 lata w temperaturze 2-8°C lub ≤-5°C, podczas gdy Dysport® do 2 lat w temperaturze 2-8°C [69].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności i

bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych u dorosłych pacjentów w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów [stan na: 09.10. 2013 rok].

Referencja	Kraj/Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ interwencje
				Wskazanie: poudarowa spastyczność kończyny górnej u dorosłych pacjentów
Wytyczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej w spastyczności dorosłych				
[70]	Polska	Polska Grupa Ekspertów	2004	Zgodnie z zaleceniami powyższej grupy ekspertów największe korzyści z leczenia toksyną botulinową typu A mogą odnieść chorzy ze spastycznością o charakterze ogniskowym, tzn. ograniczoną do wybranych grup mięśniowych, w jak najkrótszym czasie od pojawienia się spastyczności i początku choroby. Warunkiem włączenia do leczenia powinno być prowadzenie aktywnej rehabilitacji, natomiast terapia toksyną botulinową nie powinna być stosowana wobec chorych z rozpoznanymi trwałymi przykurczami oraz obecnością schorzeń stanowiących przeciwwskazania lub wymagających ostrożności przy stosowaniu toksyny botulinowej (do których zalicza się miastenie, zespoły miasteniczne czy zaburzenia krzepliwości krwi). Eksperti nie rekomendują konkretnego leku z grupy preparatów toksyny botulinowej typu A.
[71]	Świat	<i>Neurotoxin Spasticity Consensus Group</i>	2006	Poziom dowodów 1b (opartych na wynikach pojedynczej randomizowanej próby klinicznej - w której stosowano preparat Botox®) wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu ogniskowej spastyczności u dorosłych. Najlepszymi kandydatami do stosowania toksyny botulinowej typu A są pacjenci, u których poprawa w zakresie ruchu biernego będzie miała korzystny wpływ na poprawę codziennego funkcjonowania.
[72]	Świat	Międzynarodowa Grupa Ekspertów	2010	Eksperti uważają, iż zastosowanie toksyny botulinowej typu A jest skuteczną metodą zmniejszenia uczucia bólu i poprawy funkcji pacjentów ze spastycznością kończyny górnej. Toksyna botulinowa typu A może być stosowana w terapii spastyczności górnej kończyny dorosłych pacjentów w przypadku braku przeciwwskazań do jej przyjmowania. W ogniskowej spastyczności kończyny górnej toksyna botulinowa typu A powinna być rozpatrywana jako leczenie pierwszego rzutu. Eksperti nie rekomendują konkretnego leku z grupy preparatów toksyny botulinowej typu A.
[43]	Europa	Europejska Grupa Ekspertów	2009	Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują na skuteczność toksyny botulinowej w terapii spastyczności. Eksperti nie rekomendują konkretnego leku z grupy preparatów toksyny botulinowej typu A.
[73]	Wielka Brytania	<i>Royal College of Physicians</i>	2009	Wytyczne podkreślają, iż zastosowanie toksyny botulinowej typu A jest skuteczną i dobrze tolerowaną formą leczenia spastyczności ogniskowej. Efektywność terapii toksyną botulinową w spastyczności kończyny dolnej i górnej została potwierdzona w licznych badaniach RCT, jednak terapia ta musi być połączona z innymi formami leczenia, przede wszystkim rehabilitacją. W rekomendacjach rozpatrywano jedynie preparaty toksyny botulinowej zarejestrowane do stosowania w spastyczności w Wielkiej Brytanii w roku wydania wytycznych (2009) – Botox® i Dysport®, nie rozważano natomiast preparatu Xeomin®.
[74]	Stany Zjednoczone	<i>Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee</i>	2008	Toksyna botulinowa powinna stanowić opcję terapeutyczną powodującą zmniejszenie napięcia mięśniowego oraz poprawę funkcji biernej kończyny u dorosłych pacjentów ze spastycznością (poziom dowodów A) i powinna być rozważana w celu poprawy funkcji aktywnej (poziom B). Poziom A: Ustanowiona jako skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w analizowanej populacji (na podstawie co najmniej dwóch zgodnych wyników badań RCT), poziom B: prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa w analizowanej populacji (co najmniej jedno badanie RCT przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub dwa zgodne wyniki badań prospektywnych, kohortowych w reprezentatywnej populacji).
Wytyczne dotyczące postępowania w spastyczności poudarowej				

[75]	Polska	Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	2012	Eksperti podają, iż w farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się: baklofen lub tizanidynę. W leczeniu niektórych form spastyczności można też stosować toksynę botulinową w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortotycznym. Eksperti podkreślają, iż toksyna botulinowa powinna być dostępna w leczeniu spastyczności kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. Eksperti nie rekomendują konkretnego leku z grupy preparatów toksyny botulinowej typu A.
[76] [77]	Europa	<i>European Stroke Organization</i>	2008	Według rekomendacji należy rozważyć podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności po udarze mózgu , ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne (klasa III, poziom B: klasa III: wytyczne opracowano na podstawie badań z grupą kontrolną, ale niebędących badaniami z randomizacją ani prospektywnymi badaniami kohortowymi z grupą kontrolną, i obejmującymi odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia; poziom B: potwierdzona skuteczność/nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej). W rekomendacjach nie rozpatrywano poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A. W terapii spastyczności są też wykorzystywane: terapia postawy i ruchu, terapia rozluźniająca, splinty i inne pomoce ortopedyczne, jednak ich wykorzystanie nie opiera się na mocnych danych, stosowanie leków doustnych jest ograniczone ze względu na ich działania niepożądane.
[78]	Stany Zjednoczone	<i>American Heart Association/ American Stroke Association</i>	2010	W leczeniu spastyczności należy rozważyć: pozycjonowanie antyspastyczne, ćwiczenia w zakresie możliwego ruchu, rozciąganie i zastosowanie szyn (poziom dowodów C), zastosowanie leków doustnych (tizanidyny lub baklofenu – poziom dowodów B), toksyny botulinowej (samej lub w połączeniu z doustnymi lekami, wobec pacjentów ze spastycznością, która powoduje ból, utrudnia funkcjonowanie, redukuje możliwości uczestniczenia w rehabilitacji lub upośledza prawidłowe pozycjonowanie/higienę skóry - poziom dowodów B), dokałowo podawany baklofen (wobec pacjentów z przewlekłą spastycznością dolnej kończyny, która nie może być skutecznie leczona przez zastosowanie toksyny botulinowej lub leków doustnych – poziom dowodów B), terapie neurochirurgiczne wobec chorych, u których inne metody leczenia nie są skuteczne (poziom dowodów I). Do nierekomendowanych metod należy stosowanie benzodiazepin. Poziom dowodów B – rekomendacje poświadczane przez klinycystów wobec kwalifikujących się pacjentów, poziom dowodów C – brak rekomendacji za lub przeciw, poziom I – brak wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji za lub przeciw.
[79]	Kanada	<i>Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group</i>	2010	Wobec pacjentów ze spastycznością ogniskową zalecane jest zastosowanie: antyspastycznych wzorców pozycjonowania oraz ćwiczeń fizycznych (poziom dowodów C), chemodenerwacji przy użyciu toksyny botulinowej typu A w celu zwiększenia zakresu ruchów i zmniejszenia bólu (poziom dowodów od A do C), w rekomendacjach nie rozpatrywano poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A. W grupie chorych z uogólnioną spastycznością ograniczającą codzienne funkcjonowanie rekomenduje się stosowanie tizanidyny (poziom dowodów od B do C), w analizowanej populacji (spastyczność poudarowa) niezalecane jest stosowanie benzodiazepin (ze względu na działania niepożądane, poziom dowodów B). Poziom A: wysoka wiarygodność rekomendacji, poziom B: rekomendacje oparte na wynikach pojedynczego badania randomizowanego lub prawidłowo zaprojektowanego badania obserwacyjnego, poziom C: rekomendacje oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania opisowego lub opinii ekspertów.
[80]	Australia	<i>National Stroke Foundation</i>	2010	W populacji pacjentów ze spastycznością poudarową w stopniu umiarkowanym do poważnego rekomendowane jest zastosowanie toksyny botulinowej typu A w połączeniu z rehabilitacją (poziom dowodów B – wysoka wiarygodność danych w większości przypadków). W rekomendacjach nie rozpatrywano poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A. Rekomendowane jest również stosowanie stymulacji elektrycznej oraz zastosowanie EMG biofeedback (elektromiografia w połączeniu z biologicznym sprzężeniem zwrotnym – poziom dowodów C: rekomendacje oparte na dowodach, które należy interpretować z ostrożnością).
[81]	Nowa Zelandia	<i>Stroke Foundation of New Zealand</i>	2010	

[82]	Wielka Brytania	<i>Royal College of Physicians</i>	2012	Pacjenci z trwałą lub narastającą spastycznością ogniskową dotyczącą jednego lub dwóch stawów i u których spodziewana jest konkretna poprawa funkcjonowania powinni otrzymywać toksynę botulinową w połączeniu z terapią fizykalną lub rehabilitacją (nie rozpatrywano poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A). Wobec chorych ze spastycznością uogólnioną po zastosowaniu początkowego leczenia należy wypróbować działanie leków antyspastycznych: baklofenu lub tizanidyny, inne leki i ich kombinacje mogą być rozpoczynane tylko przez lekarzy mających doświadczenie w ich stosowaniu. Dokanałowe podawanie baklofenu, donerwowe podawanie fenolu i inne rzadko stosowane procedury powinny być stosowane jedynie przez wyspecjalizowane w terapii spastyczności zespoły ekspertów lub w ramach badań klinicznych.
[83]	Szkocja	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	2010	Eksperci kliniczni, pośród metod rekomendowanych w spastyczności poudarowej wymieniają stosowanie toksyny botulinowej typu A (Botox®) . Może być ona stosowana w przypadku spastyczności powodującej ból lub utrudniającej wykonywanie funkcji fizycznych lub utrzymanie higieny ręki (podkreślono jednak, iż produkt leczniczy Dysport® nie jest rekomendowany (stan na 2010 rok) w Szkocji do stosowania w ogniskowej spastyczności). Efektywność następujących technik stosowanych w spastyczności według ekspertów nie jest wystarczająco udokumentowana: stymulacja elektryczna, doustnie i dokanałowe stosowanie leków antyspastycznych, nekroliza z zastosowaniem alkoholu, neurotomia nerwu piszczelowego, automatycznie mediowana bierna terapia. Rutynowe stosowanie szyn również nie jest rekomendowane. W zaleceniach nie rozpatrywano produktu leczniczego Xeomin®.

Autorzy wydanych wytycznych praktyki klinicznej w farmakoterapii ogniskowej spastyczności kończyny górnej pacjentów po udarze zalecają przede wszystkim zastosowanie toksyny botulinowej typu A, ze względu na jej skuteczność w analizowanej populacji i dobry profil bezpieczeństwa [43], [70]-[83]. Zalecane jest jej stosowanie w połączeniu z rehabilitacją lub terapią fizykalną. W żadnej z wydanych rekomendacji nie jest zalecany konkretny produkt leczniczy należący do preparatów toksyny botulinowej typu A. Jedynie polska grupa ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej zaleca rozważenie zastosowania alkoholu etylowego lub fenolu w celu denerwacji [70]. W przypadku uogólnionej spastyczności terapia obejmuje podawanie doustnych leków: baklofenu lub tizanidyny [75], [78], [79], [82]. Baklofen podawany dokanałowo jest zalecany jedynie w przypadku braku skuteczności toksyny botulinowej lub leków podawanych doustnie, a metody neurochirurgiczne jedynie w przypadku braku skuteczności wszelkich innych form terapii [78]. Żadna z grup ekspertów nie rekomenduje stosowania benzodiazepin w populacji pacjentów po udarze, ze względu na ich liczne działania niepożądane [78], [79]. W odniesieniu do zabiegów fizykalnych nie ma jednoznacznego stanowiska ekspertów odnośnie stosowania konkretnych metod.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®).

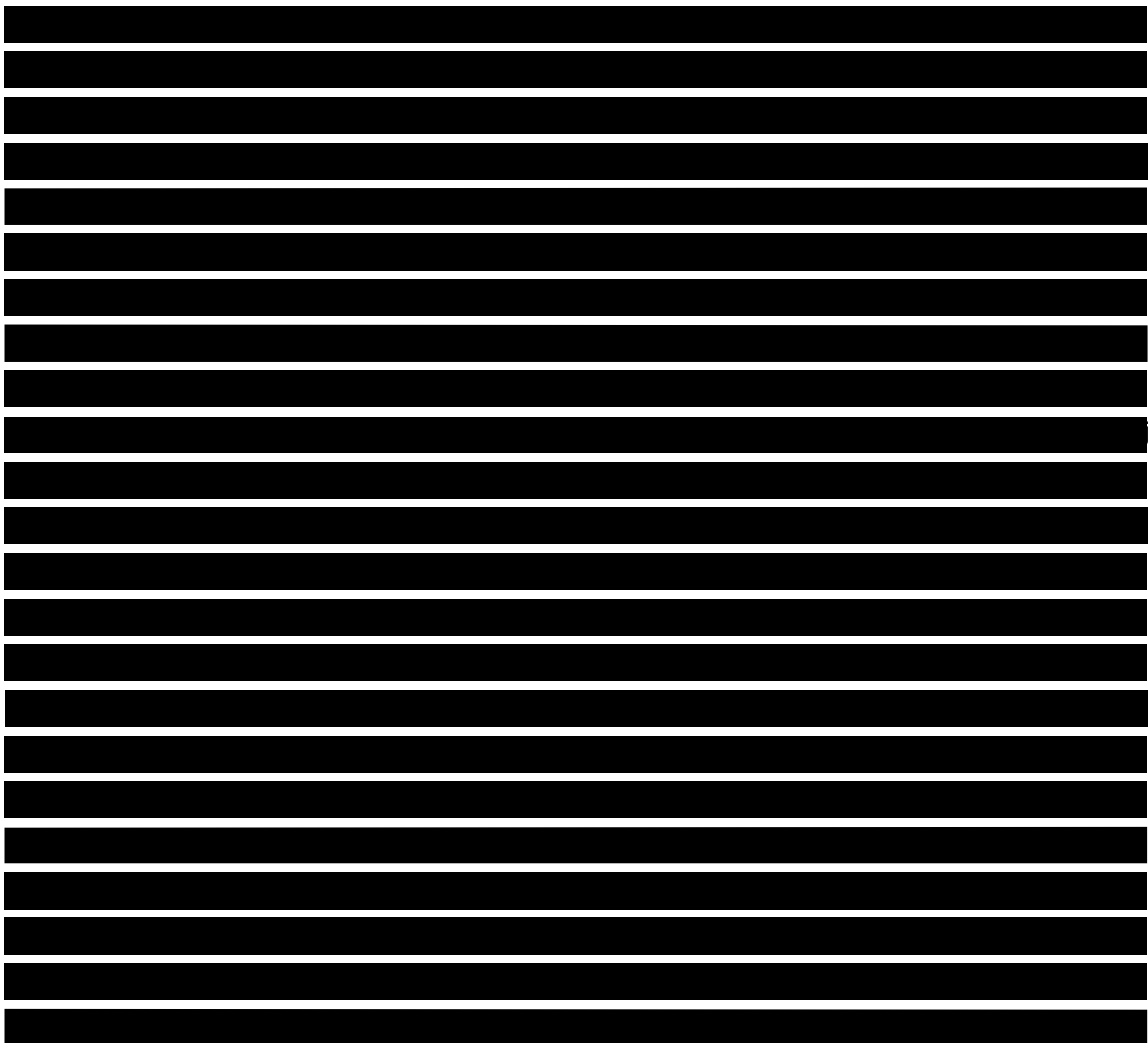
Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - podanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej u pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną (uwzględniającą opinie ekspertów), zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [84] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Celem niniejszego opracowania jest wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Jako komparatory (technologie opcjonalne) dla ocenianej interwencji rozpatrywano pierwotnie wszystkie leki stosowane w terapii spastyczności. Obejmują ona 4 różne opcje terapeutyczne: leczenie chirurgiczne, zabiegi fizykalne, farmakoterapię ogólnoustrojową – leki podawane doustnie lub dokanałowo oraz farmakoterapię lokalną powodującą denerwację. Wybór konkretnego postępowania terapeutycznego powinien być indywidualnie dostosowany do pacjenta, a terapia spastyczności wymaga zazwyczaj multidyscyplinarnego leczenia.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

W tabeli poniżej podsumowano wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) dla produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena siły mięśniowej w skali *Ashwortha*,
 - ocena stopnia niesprawności w wykonywaniu codziennych czynności w skali „*Disability Assessment Scale*”,
 - ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali „*Carer Burden Scale*”,
 - całkowita ocena terapii,
 - czas do wystąpienia efektu leczenia,
 - czas trwania efektu terapeutycznego zastosowanego leczenia.
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (w tym również definiowanych jako poważne).

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej analizowanego schematu leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W PACJENTÓW Z POUDAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (technologie opcjonalnych) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory (technologie opcjonalne) w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [stan na: 07.10.2013 rok].

Substancja (nazwa handlowa), interwencja	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [88]		
Dysport® (toksyna botulinowa typu A) [Komparator (technologia wnioskowana)]	Marzec 2009 - pozytywna opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach terapeutycznego (obecnie lekowego) programu zdrowotnego NFZ [26]	Brak opinii [88]	
	Brak opinii [88]	Wrzesień 2013 - pozytywna opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ [85]	Wrzesień 2013 - pozytywna opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ [86]
Botox® (toksyna botulinowa typu A) [Komparator (technologia wnioskowana)]	Marzec 2009 - pozytywna opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (obecnie lekowego) NFZ [26]	Brak opinii [88]	
	Marzec 2009 – negatywna opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków	Brak opinii [88]	

	refundowanych [26]	
Alkohol etylowy/fenol [Komparator (technologia wnioskowana)]	Brak opinii [88]	

W roku 2009 Rada Konsultacyjna wydała rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego (obecnie lekowego) programu zdrowotnego NFZ. Jednocześnie Rada rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®), w ramach wykazu leków refundowanych. W uzasadnieniu Rada Konsultacyjna podkreśliła, iż ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia analizowanej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego (obecnie lekowego) programu zdrowotnego. We wrześniu 2013 roku Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTM pozytywnie zaopiniowali finansowanie ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ produktu leczniczego Dysport®, we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY (TECHNOLOGIE OPCJONALNE) W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej oraz komparatorów (technologii opcjonalnych) stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Najbardziej aktualne decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory (technologie opcjonalne) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [stan na: 07.10.2013 rok].

Agencja	Oceniana interwencja (nazwa handlowa)	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Xeomin®	toksyna botulinowa typu A	Brak rekomendacji [89]	-
	Dysport®		Pozytywna rekomendacja (z ograniczeniem do populacji z umiarkowaną do poważnej spastyczności, jako leczenie II linii lub jako terapia dodatkowa do fizjoterapii) [90]	Listopad 2007
	Botox®		Pozytywna rekomendacja na ponownie złożony wniosek (z ograniczeniem do populacji z umiarkowaną do poważnej spastyczności, jako leczenie II linii lub jako terapia dodatkowa do fizjoterapii) [91]	Lipiec 2008
	alkohol/fenol		Brak rekomendacji [89]	-
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Xeomin®		Negatywna rekomendacja (z powodu braku porównania z inną aktywną interwencją i brak oceny jakości życia podczas terapii) [92]	Listopad 2009
	Dysport®		Brak rekomendacji [93]	-
	Botox®			-
	alkohol/fenol			-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Xeomin®		Brak rekomendacji [94]	-
	Dysport®			-
	Botox®			-
	alkohol/fenol			-
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Xeomin®		Pozytywna rekomendacja [95]	Wrzesień 2011
	Dysport®		Pozytywna rekomendacja [96]	Grudzień 2012
	Botox®		Pozytywna rekomendacja [97]	Luty 2011
	alkohol/fenol		Brak rekomendacji [98]	-
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Xeomin®	Brak rekomendacji [99]	-	
	Dysport®		-	
	Botox®		-	
	alkohol/fenol		-	
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Xeomin®	Pozytywna rekomendacja w sprawie włączenia do listy leków zatwierdzonych do stosowania w placówkach zdrowia [100]	Maj 2012	
	Dysport®	Pozytywna rekomendacja w sprawie włączenia do listy leków zatwierdzonych do stosowania w placówkach zdrowia. (rozpatrywano produkt leczniczy Dysport® we wskazaniu: objawowe leczenie spastyczności górnej i/lub dolnej kończyny (nadpobudliwość mięśni), obejmujące również pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [101])	Wrzesień 2006	
	Botox®	Pozytywna rekomendacja w sprawie włączenia do listy leków zatwierdzonych do stosowania w placówkach zdrowia [102]	Styczeń 2003	

Agencja	Oceniana interwencja (nazwa handlowa)	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	alkohol/fenol		Brak rekomendacji [103]	-
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Xeomin®		Brak rekomendacji [104].	-
	Dysport®			
	Botox®			
	alkohol/fenol			
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Xeomin®		Brak rekomendacji [105].	-
	Dysport®			
	Botox®			
	alkohol/fenol			

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

W chwili obecnej stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej nie jest finansowane ze środków publicznych [112].

Dostępne preparaty toksyny botulinowej typu A w postaci proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań (Xeomin®, Dysport®, Botox®) są finansowane ze środków publicznych w następujących programach lekowych:

- „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy” (kod 03.0000.328.02; opis programu w załączniku B.28. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia) oraz
- „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym” (kod 03.0000.330.02; opis programu w załączniku B.30. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia) [112], [113].

Stosowanie produktu leczniczego Xeomin® finansowane jest ze środków publicznych wyłącznie przy zastosowaniu w leczeniu kręczy karku i kurczu powiek w ramach programu wielolekowego „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy” (kod 03.0000.328.02) [112].

Pozostałe produkty lecznicze toksyny botulinowej typu A dostępne są w ramach obydwu ww. programach lekowych.

Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację cen preparatów toksyny botulinowej typu A zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację cen preparatów toksyny botulinowej typu A.

Okres	Xeomin® EAN 5909990643950	Botox® EAN 5909990674817	Dysport® EAN 5909990729227	Wszystkie preparaty
Kwota refundacji NFZ za preparaty toksyny botulinowej				
2011 rok [114]*	6 024 545,33 PLN		2 157 077,97 PLN	8 181 623,30 PLN
styczeń-czerwiec 2012 roku [115]**	3 211 373,16 PLN		1 327 908,17 PLN	4 539 281,33 PLN
lipiec-grudzień 2012 roku [115]	798 180,45 PLN	2 147 564,00 PLN	1 291 120,33 PLN	4 236 864,78 PLN
2012 rok [115]	6 157 117,61 PLN		2 619 028,50 PLN	8 776 146,11 PLN
styczeń-sierpień 2013 roku [116]	969 742,54 PLN	3 101 995,55 PLN	1 837 383,29 PLN	5 909 121,37 PLN
Liczba zrefundowanych opakowań preparatów toksyny botulinowej				
lipiec-grudzień 2012 roku [115]	1 283,72	3 351,03	1 963,78	lip
styczeń-sierpień 2013 roku [116]	1 570,31	4 857,20	2 770,60	9 198,10

* Świadczenia o kodach: 5.08.04.0000150, 5.08.04.0000185, 5.08.04.0000301, 5.08.04.0000303

** Świadczenia o kodach: 5.08.04.0000301, 5.08.04.0000303.

Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację preparatów toksyny botulinowej wyniosły 8,2 mln PLN w 2011 roku, 8,8 mln PLN w 2012 roku oraz 5,9 mln PLN w okresie styczeń – sierpień 2013 roku (8,9 mln PLN przy ekstrapolacji dostępnych danych na cały 2013 roku). Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu leczniczego Xeomin® wyniosły 798 tys. PLN w okresie lipiec – grudzień 2012 roku oraz 980 tys. PLN w okresie styczeń – sierpień 2013 roku [114]-[116]. Od lipca 2012 do sierpnia 2013 roku zrefundowanych zostało 15 797 fiolek preparatów toksyny, botulinowej, w tym: 2 854 fiolek produktu Xeomin® (18%), 4 734 fiolek produktu Dysport® (30%) i 8 208 fiolek produktu Botox® (52%) [115], [116]. Niższy udział w rynku produktu Xeomin® (około 18% sprzedanych fiolek z toksyną botulinową), przy niższej cenie jednostkowej w odniesieniu do pozostałych preparatów toksyny botulinowej [112] należy tłumaczyć finansowaniem jego stosowania wyłącznie w leczeniu kręczy karku i kurczu powiek – pozostałe preparaty finansowane są także w leczeniu dystonii ogniskowych i spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Finansowanie stosowania preparatów toksyny botulinowej typu A odbywa się w ramach 3 osobnych grup limitowych:

- 1055.2, toksyny botulinowe – 2 (Botox®),
- 1055.3, toksyny botulinowe – 3 (Dysport®),
- 1055.1, toksyny botulinowe – 1 (Xeomin®) [112].

Preparaty toksyny botulinowej dostępne są dla świadczeniobiorcy bezpłatnie; limit finansowania ustalony jest na poziomie ceny hurtowej brutto [117]. Informacje na temat aktualnych cen i limitów preparatów toksyny botulinowej (dane z 2013 roku uwzględniające 6% marżę hurtową) a także cen i limitów preparatów toksyny botulinowej obowiązujących od 2014 roku (dane uwzględniające 5% marżę hurtową określone zgodnie z zasadami przedstawionymi w ustawie o refundacji [117]) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin®.
- [3] Program lekowy NFZ. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69). Materiał dostarczony przez Wnioskodawcę.
- [4] Białkowska J, Kaniak A, Jary E i wsp. Analiza czynników ryzyka i ocena przydatności skal określających stan funkcjonalny chorych po udarze mózgu. *Rocznik Medyczny* 2007; XIV(1):59-64.
- [5] Krukowska J, Świątek E, Czernicki J. Wpływ przeskórnej elektrostymulacji nerwów z EMG-biofeedback na powrót funkcji ręki spastycznej u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu. *Balneol Pol* 1997; 39:58-66.
- [6] Young RR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44 (Suppl.9):S12-S20.
- [7] Kmiec T. Spastyczność – leczenie farmakologiczne. *Opieka paliatywna nad dziećmi – tom XVI/2008*.
- [8] Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E i wsp. Spasticity after stroke: physiology, assessment and treatment. *Brain Inj* 2013; 27:1093-1105.
- [9] Olchowik B, Sobaniec W, Sołowiej E i wsp. Aspekty kliniczne zwalczania spastyczności. *Neurologia dziecięca* 2009; 18(36):47-57.
- [10] <http://www.fizjoterapeutom.pl/files/15/zalaczniki.pdf>, październik 2013.
- [11] Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192:540-542.
- [12] Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67:206-207.
- [13] Held J, Pierrot-Deseilligny E. *Reeducation Motrice des Affections Neurologiques*. Paris: J.B. Baillière res; 1969.
- [14] Barnes MP (red.). *Upper motor neuron syndrome and spasticity*. 2nd edition. Cambridge University Press 2008..
- [15] Hufschmidt A, Mauritz KH. Chronic transformation of muscle in spasticity: a peripheral contribution to increased tone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:676-685.
- [16] Thilmann AF, Fellows SJ, Garms E. The mechanism of spastic muscle hypertonus. *Brain* 1991; 114:233-244.
- [17] Strepikowska A, Buciński A. Udar mózgu-czynnik ryzyka i profilaktyka. *Postępy farmakoterapii* 2009; 65(1):46-50.
- [18] Moura R, Fukujima MM, Aguiar AS i wsp. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67:1029-1036.
- [19] Samsa GP, Bian J, Lipscomb J i wsp. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: a medicare claims-based comparison of first recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 1999; 30:338-349.
- [20] Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP i wsp. Predicting spasticity after stroke in those surviving 12 months. *Clin Rehab* 2004; 18(4):438-443.
- [21] Kmiec T. Leczenie spastyczności i innych objawów neurologicznych. W: Dangl T (red.): *Opieka paliatywna nad dziećmi*, wyd. IX, Warszawskie Hospicjum dla Dzieci, IMiDz, Warszawa 2003; 68-78.
- [22] Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE. The stroke rehabilitation outcome study–Part I: General description. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1988; 69:506–509.
- [23] Schinwelski M, Sławek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44:404-411.
- [24] Sławek J, Bogucki A. Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze mózgu. *Post Psychiatr Neurol* 2004; 13 supl. 2(Interdyscyplinarne problemy spastyczności):59-64.
- [25] Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiologia udarów mózgu w Polsce. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 32 (Suppl.6):99-103.
- [26] AOTM. Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu.

- [27] Udar mózgu. Serwis internetowy pod patronatem Krajowego Konsultanta w dziedzinie neurologii prof. dr hab. med. Huberta Kwiecińskiego. http://www.udarmozgu.pl/dla_lekarzy/po_udarze-epidemiologia.html, październik 2013.
- [28] Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K i wsp. Stroke incidence, Case Fatality and mortality in the WHO MONICA Project. Stroke 1995; 26(3):361-367, <http://stroke.ahajournals.org/content/26/3/361.full>, październik 2013.
- [29] Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H i wsp. Are changes in mortality from stroke caused by changes in the stroke event rates or case fatality? Results from the WHO Monica Project. Stroke 2003; 34(8):1833-1840.
- [30] Słowik A, Turaj W, Zwolińska G i wsp. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. Neurol Neurochir Pol 2007; 41:291-295.
- [31] Główny Urząd Statystyczny: Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.
- [32] Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska B i wsp. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności w udarze mózgu w populacji mieszkańców Zabrze w latach 2005-2006. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45(1):3-10.
- [33] Kozera G, Chwojnicky K, Sobolewski P i wsp. Epidemiologia i leczenie udaru mózgu w województwie pomorskim oraz regionie świętokrzysko-sandomierskim w świetle danych Pomorskiego Rejestru Udarów Mózgu. Udar Mózgu 2010; 12(1-2):1-9.
- [34] Grabowska-Fudala B, Jaracz K, Górna K. Zapadalność, śmiertelność i umieralność z powodu udarów mózgu – aktualne tendencje i prognozy na przyszłość. Przegląd Epidemiologiczny 2010;64:439-442.
- [35] Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. Stroke 1990; 21(7):989-992.
- [36] Ryglewicz D, Polakowska M, Lechowicz W i wsp. Stroke mortality rates in Poland did not decline between 1984 and 1992. Stroke 1997; 28:752-757, <http://stroke.ahajournals.org/content/28/4/752.full>, październik 2013.
- [37] Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K i wsp. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 1995; 26:355-360, <http://stroke.ahajournals.org/content/26/3/355.full>, październik 2013.
- [38] Mazurek M. Umieralność z powodu udarów mózgu w Polsce – rola badań obserwacyjnych opartych na danych z baz informatycznych z Narodowego Funduszu Zdrowia, Oddział w Katowicach. Wiadomości Lekarskie 2005; LVIII(7-8):397-402.
- [39] Sienkiewicz-Jarosz H, Głuszkiewicz M, Pniewski J i wsp. Zapadalność i wskaźniki śmiertelności dla pierwszego w życiu udaru mózgu – porównanie dwóch warszawskich badań populacyjnych. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45(3):207-212.
- [40] Niewada M, Skowronska M, Ryglewicz D i wsp. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. Stroke 2006;37:1837-1843.
- [41] Członkowska A, Niewada M, El-Baroni IS i wsp. High early case fatality ischemic stroke in Poland: exploration of possible explanations in the International Stroke Trial. J Neurol Sci 2002; 202(1-2):53-57.
- [42] <http://www.rynekzdrowia.pl/Rynek-Zdrowia/Spastycznosc-w-Polsce-Niedoceniony-problem-kliniczny,51847,drukuj.htm>, październik 2013.
- [43] Wissel J, Ward AB, Erztgaard P i wsp. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009; 41:13-25.
- [44] American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2009 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009; 119(3):21-181.
- [45] Bejot Y, Benartu I, Rouaud O i wsp. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. J Neurol Sci 2007; 262:85-88.
- [46] The World Bank. World Development Report 1993. Investing in health. Oxford University Press, Oxford 1993.
- [47] American Heart Association. Heart and stroke facts 1996 statistical supplement. American Heart Association, Dallas 1995.
- [48] Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK i wsp. Spasticity after stroke. Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004; 35:134-139.
- [49] Welmer AK, von Arbin MH, Holmqvist LW i wsp. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. Cerebrovasc Dis 2006; 21:247-253.

- [50] Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM i wsp. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil* 2002; 16(5):515-522.
- [51] Lundström E, Terént A, Borg J i wsp. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol* 2008; 15:533-539.
- [52] Członkowski A., Mirowska D. Farmakoterapia spastyczności. *Ortop Traumatol Rehab* 2002; 4 (1):54–56.
- [53] Sławek J, Car H, Bonikowski M i wsp. Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44:43-64.
- [54] Gracies JM, Elovic EE, McGuire J i wsp. Traditional pharmacological treatments for spasticity Part I: Local Treatments. *Muscle and Nerve* 1997; 20(Suppl.6): S61-S91.
- [55] Dauer WT, Burke RE, Greene P i wsp. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 1998; 121(Pt.4):547-560.
- [56] Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G i wsp. Tetanus and botulinum neurotoxins: Mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354(1381):259-268.
- [57] Hallett M. One man's poison - clinical applications of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1999; 341(2):118-120.
- [58] Kaňovský P, Sławek J, Denes Z i wsp. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in post-stroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharm* 2009; 32(5):259-265.
- [59] Cosgrove AP, Graham HK. Botulinum toxin. A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:379-385.
- [60] De Paiva A, Meunier FA, Molgo J i wsp. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6):3200-3205.
- [61] Baba Y, Osborne MD, Wszolek ZK i wsp. Treatment of Spasticity with botulinum toxin. *Ortop Traumatol Rehab* 2004; 6:665-72.
- [62] Wolska O, Kiezbak W, Tomaszewski W i wsp. Zastosowanie toksyny botulinowej w praktyce klinicznej. *Fizjoter Pol* 2008; 8(2):105-114.
- [63] Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009.
- [64] Wicha W. Ocena przydatności toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności (przegląd aktualnych i wiarygodnych danych naukowych). *Neurology (wyd. pol.)* 2008; (4):8-9.
- [65] Hill KK, Smith TJ, Helma CH i wsp. Genetic diversity among Botulinum Neurotoxin - producing clostridial strains. *J Bacteriol* 2007; 189:818-832.
- [66] Jost W, Blümel J, Grafe S. Botulinum Neurotoxin Type A Free of Complexing Proteins (XEOMIN®) in Focal Dystonia. *Drugs* 2007; 67(5):669-683.
- [67] Frevert J. Xeomin is free from complexing proteins. *Toxicon* 2009; 54(5):697-701.
- [68] Lee JC, Yokota K, Arimitsu H i wsp. Production of anti-neurotoxin antibody is enhanced by two subcomponents, HA1 and HA3b, of Clostridium botulinum type B 16S toxin-haemagglutinin. *Microbiology* 2005; 151:3739-3747.
- [69] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true, październik 2013.
- [70] Sławek J, Bogucki A, Banach M i wsp. Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Neurol. i Neurochir. Pol* 2004; 38:443-445.
- [71] Davis TL, Brodsky MA, Carter VA. Consensus Statement on the Use of Botulinum Neurotoxin to Treat Spasticity in Adults. *P&T* 2006; 31(11):666-682.
- [72] Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L i wsp. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement *Eur J Neurol* 2010; 17(Suppl.2):74-93.
- [73] Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP, 2009.
- [74] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK i wsp. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review):

- report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 70(19):1691-1698.
- [75] Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46(1)supl1:S1-S114.
- [76] The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008.
- [77] Postępowanie w udarze niedokrwiennym mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu Wytyczne European Stroke Organization 2008. Medycyna Praktyczna. Kraków. Wydanie specjalne 1/2009.
- [78] The American Heart Association/ American Stroke Association. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. 2010.
- [79] Lindsay MP, Gubitz G, Bayley M i wsp. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (Update 2010). On behalf of the Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group. 2010; Ottawa, Ontario Canada: Canadian Stroke Network.
- [80] National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne Australia.
- [81] Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand; 2010.
- [82] Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.
- [83] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline. June 2010.
- [84] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf, październik 2013.
- [85] AOTM. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), kod EAN: 5909990729227, we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69).
- [86] AOTM. Rekomendacja nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectionem, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, 500 j.m., w ramach programu lekowego - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69).
- [87] Opinia Rady Konsultacyjnej w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych zabiegów leczenia dokałowego spastyczności baklofenem, podawanym za pomocą implantowanej pompy infuzyjnej, w ramach programu zdrowotnego, przy założeniu, że warunki realizacji świadczenia określi Konsultant Krajowy w dziedzinie Neurochirurgii. 2010.
- [88] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/>, październik 2013.
- [89] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac, październik 2013.
- [90] PBAC. Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex, lyophilised powder for I.M. injection, 500 units/vial, Dysport®, November 2007.
- [91] PBAC. Botulinum toxin type a purified neurotoxin complex, Lyophilised powder for I.M. injection 100 units vial, Botox®, July 2008.
- [92] CADTH. Clostridium botulinum neurotoxin type a, free from complexing proteins (Xeomin – Merz Pharma Canada Ltd.), November 2009.
- [93] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH www.cadth.ca, październik 2013.
- [94] National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), www.nice.org.uk/, październik 2013.
- [95] SMC. Botulinum toxin type A, 50 and 100 LD.. units powder for solution for injection (Xeomin®), September 2011.
- [96] SMC. Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 300 units and 500 units (Dysport®), December 2012.
- [97] SMC. Botulinum toxin type A 50 unit, 100 unit and 200 unit powder for solution for injection (Botox®), February 2011.

- [98] Scottish Medicines Consortium (SMC) www.scottishmedicines.org.uk, październik 2013.
- [99] All Wales Medicines Strategy Group www.awmsg.com (AWMSG), październik 2013.
- [100] HAS. Xeomin 50 LD50 Units, powder for solution for injection, May 2012.
- [101] HAS. Dysport 500 Units, Speywood, powder for solution for injection, September 2006.
- [102] HAS. Botox 100 Unites Allergan, poudre pour solution injectable, Janvier 2003.
- [103] Haute Autorité de Santé (HAS) www.has-sante.fr, październik 2013.
- [104] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) www.iqwig.de, październik 2013.
- [105] The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) www.sbu.se/en, październik 2013.
- [106] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport®.
- [107] Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox®.
- [108] Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania. Praca zbiorowa pod redakcją Wojtyniaka B, Goryńskiego P i Moskalewicz B. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2012.
- [109] Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
- [110] Stroke Statistics. Stroke Association. Resource sheet 11, version 1. January 2013.
- [111] American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2013; 127(3):6-245.
- [112] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (Dz.Urz.42.31).
- [113] Wykaz programów zdrowotnych (lekowych) Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013 r. zmieniający załącznik nr 4 do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [114] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., www.nfz.gov.pl.
- [115] Komunikat DGL z 27 marca 2013 roku. Wstępne wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [116] Komunikat DGL z 26 listopada 2013 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2013 r., www.nfz.gov.pl.
- [117] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia toksyną botulinową typu A (produkt leczniczy Dysport®) w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej w ramach projektu programu lekowego NFZ [3].....	10
Tabela 2. Opis skal służących ocenie napięcia mięśniowego (skala <i>Ashwortha</i>) i jakości reakcji mięśniowej (skala <i>Tardie</i>) [11], [12], [13].....	14
Tabela 3. Pozytywne i negatywne symptomy zespołu neuronu górnego [23].....	18
Tabela 4. Poszczególne objawy spastyczności [9].....	18
Tabela 5. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu w populacji krakowskiej (lata: 1999-2000) [30].....	20
Tabela 6. Przebyty udar lub wylew krwi do mózgu (obecny lub w przeszłości) według danych GUS z 2004 roku [31].....	20
Tabela 7. Śmiertelność z powodu udaru mózgu w populacji krakowskiej (lata: 1999-2000) [30].....	22
Tabela 8. Śmiertelność szpitalna w okresie 30 dni, osób hospitalizowanych z powodu zatoru mózgu i krwotoku mózgowego w Polsce, w latach 2004-2010 (dane NIZP-PZH) [108].....	22
Tabela 9. Częstotliwość występowania spastyczności poudarowej na podstawie danych literaturowych [23].....	24
Tabela 10. Dane dotyczące zastosowania poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny górnej [53].....	30
Tabela 11. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów [stan na: 09.10. 2013 rok].....	33
Tabela 12. Selekcja komparatorów do porównania z toksyną botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowaną u dorosłych pacjentów w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.....	39
Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatorów dla toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej u dorosłych pacjentów w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.....	40
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory (technologie opcjonalne) w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [stan na: 07.10.2013 rok].....	42
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory (technologie opcjonalne) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [stan na: 07.10.2013 rok].....	44
Tabela 16. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację cen preparatów toksyny botulinowej typu A.....	46
Tabela 17. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację cen preparatów toksyny botulinowej typu A.....	47
Tabela 18. Charakterystyki Produktów Leczniczych: toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin®, produkt leczniczy Dysport®, produkt leczniczy Botox®), alkohol etylowy/fenol [2], [106], [107].....	56

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej (toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Xeomin®) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych) – inne preparaty toksyny botulinowej typu A - produkt leczniczy Dysport® oraz produkt leczniczy Botox®, stosowanych u dorosłych pacjentów w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Nie odnaleziono informacji na temat Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających alkohol etylowy lub fenol zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 18. Charakterystyki Produktów Leczniczych: toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin®, produkt leczniczy Dysport®, produkt leczniczy Botox®), alkohol etylowy/fenol [2], [106], [107].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin®) Interwencja wnioskowana	Substancja czynna (nazwa handlowa) toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Dysport®) Komparator (technologia opcjonalna)	Substancja czynna (nazwa handlowa) toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Botox®) Komparator (technologia opcjonalna)	Substancja czynna Alkohol Etylowy/fenol Komparator (technologia opcjonalna)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Inne leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo/ kod ATC: M03AX01	Toksyna botulinowa/ kod ATC: M03AX01	Leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa kod ATC: M03AX01. Inne leki dermatologiczne kod ATC: D11AX.	Nie odnaleziono informacji na temat produktu leczniczego zawierającego alkohol etylowy, który byłby wskazany w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Wszelkie odnalezione informacje na temat stosowania alkoholu
Mechanizm działania	<p>Toksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholin. Po podaniu preparatu zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzebieźnika (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez tworzenie nowych zakończeń nerwowych i płytek ruchowych. Mechanizm działania toksyny botulinowej typu A na cholinergiczne zakończenia nerwowe można opisać jako proces składający się z czterech kolejnych etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiązanie: łańcuch ciężki neurotoksyny botulinowej typu A wiąże się w sposób wybiórczy i z wysokim powinowactwem z receptorami występującymi tylko na zakończeniach cholinergicznym, • internalizacja: skurcz błony komórkowej zakończenia nerwowego i wchłonięcie toksyny do zakończenia nerwowego (endocytoza), • translokacja: koniec aminowy łańcucha ciężkiego neurotoksyny tworzy por w błonie pęcherzyka, wiązanie dwusiarczkowe ulega rozszczepieniu i łańcuch lekki neurotoksyny przechodzi przez por do cytozolu, • działanie: po uwolnieniu, lekki łańcuch z wysoką swoistością, rozszczepia docelowe białko (SNAP 25), które odgrywa kluczową rolę w uwalnianiu acetylocholin. Pełna odbudowa czynności płytki nerwowo-mięśniowej / przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3- 4 miesięcy po wstrzyknięciu, na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową. 			
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Objawowe leczenie kurczu powiek u dorosłych, • objawowe leczenie dystonii szyjnej z 	<ul style="list-style-type: none"> • Dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku dwóch lat i starszych z porażeniem mózgowym 	<ul style="list-style-type: none"> • Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie, • idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna), 	

	<p>przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi) u dorosłych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowe leczenie poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. 	<p>dzieciom,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kurczowy kręcz szyi u dorosłych, • kurcz powiek u dorosłych, • połowiczny kurcz twarzy u dorosłych, • spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, • nadmierna potliwość pach. 	<ul style="list-style-type: none"> • ogniskowe przykurcze (spastyczność): związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych; nadgarstka i dłoni pacjentów dorosłych po udarze, • leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa, • uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe, • profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej), <ul style="list-style-type: none"> • nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, • idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne. 	<p>etylowego w analizowanym wskazaniu zostały opisane w rozdziale 2.7.</p>
Populacja	<p>Dorośli.</p> <p>Ze względu na brak badań produktu Xeomin w populacji pediatrycznej nie zaleca się stosowania go u dzieci.</p>	<p>Dzieci w wieku dwóch lat i starsze oraz dorośli.</p>	<p>Dzieci w wieku dwóch lat i starsze oraz dorośli.</p>	
Dawkowanie, sposób podania i okres leczenia (w analizowanym wskazaniu)	<p><i>Dawkowanie w poudarowej spastyczności kończyny górnej:</i> dokładną dawkę i liczbę miejsc wstrzyknięcia należy dostosować do danego pacjenta w oparciu o wielkość, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenie spastyczności i obecność miejscowego osłabienia mięśni. W leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w trakcie zasadniczego badania klinicznego podano następujące dawki (w jednostkach): zginacz promieniowy nadgarstka - 50; zginacz łokciowy nadgarstka - 40; zginacz powierzchniowy palców - 40; zginacz głęboki palców - 40; mięsień ramienno-promieniowy - 60; mięsień dwugłowy - 80; mięsień ramienny - 50; mięsień nawrotny czworoboczny - 25; mięsień nawrotny obły - 40; zginacz długi kciuka - 20; przywodziciel kciuka - 10; zginacz krótki kciuka/przeciwstawiacz kciuka - 10. W</p>	<p><i>Dawkowanie w poudarowej spastyczności kończyny górnej:</i> dawka zalecana wynosi 1000 jednostek i powinna zostać rozdzielona na następujące mięśnie w dawkach: zginacz palców głęboki (150 jednostek), zginacz palców powierzchniowy (150-250), zginacz nadgarstka łokciowy (150), zginacz nadgarstka promieniowy (150) i mięsień dwugłowy ramienia (300-400). W przypadku pierwszych 4 wymienionych mięśni produkt należy podać w ilości jednego wstrzyknięcia na mięsień, natomiast w przypadku mięśnia dwugłowego ramienia - w dwóch wstrzyknięciach. Maksymalna podawana dawka nie może przekraczać 1000 jednostek.</p> <p>Dawkę początkową należy obniżyć, jeżeli istnieją dowody na to, że jej podanie może doprowadzić nadmiernego osłabienia siły mięśniowej mięśni docelowych. Poprawy klinicznej należy spodziewać się w ciągu dwóch tygodni od podania produktu.</p> <p>Wstrzyknięcia można powtarzać co 16 tygodni lub z częstotnością zapewniającą utrzymywanie się odpowiedzi,</p>	<p><i>Ogniskowe przykurcze (spastyczność) nadgarstka i dłoni u dorosłych pacjentów po udarze:</i></p> <p>Dokładna dawka i liczba miejsc wstrzyknięć powinna być ustalona indywidualnie w zależności od wielkości, liczby i lokalizacji zaatakowanych mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśniowej oraz odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. W kontrolowanych badaniach klinicznych podawane były następujące dawki: do mięśni: <i>Flexor digitorum profundus</i>, <i>Flexor digitorum sublimis</i> - 15-50 jednostek w 1-2 miejsca, <i>Flexor carpi radialis</i> - 15-60 jednostek w 1-2 miejsca, <i>Flexor carpi ulnaris</i> - 10-50 jednostek w 1-2 miejsca, <i>Adductor Pollicis</i> i <i>Flexor Pollicis Longus</i> - 20 jednostek w 1-2 miejsca. W kontrolowanych i otwartych niekontrolowanych badaniach klinicznych podawano dawki pomiędzy 200 i 240 jednostek, które były dzielone pomiędzy wybrane mięśnie i podawane podczas jednego zabiegu. W kontrolowanych badaniach klinicznych pacjenci byli obserwowani przez 12 tygodni po pojedynczym zabiegu. Poprawa kliniczna w zakresie napięcia mięśniowego występuje w okresie 2 tygodni, a maksymalny skutek uzyskuje się po 4 - 6 tygodniach. W otwartym</p>	

	<p>zasadniczym badaniu klinicznym, minimalna i maksymalna dawka wynosiła odpowiednio 170 jednostek i 400 jednostek. W przypadku leczenia wieloma dawkami produktu, dawkę należy dostosować do potrzeb danego pacjenta. Całkowita zalecana dawka w czasie jednej sesji leczenia wynosi maksymalnie 400 jednostek. Pacjenci informowali, że początek działania odczuwali po 4 dniach od podania produktu. Maksymalny wynik – zmniejszenie napięcia mięśni – odczuwali w ciągu 4 tygodni. Zasadniczo skutek leczenia utrzymywał się 12 tygodni. Nie należy wstrzykiwać kolejnej dawki w odstępach krótszych niż 12 tygodni.</p> <p>Wszystkie wskazania</p> <p>Jeżeli działanie produktu nie będzie widoczne w ciągu jednego miesiąca od pierwszego wstrzyknięcia, należy podjąć następujące środki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kliniczną weryfikację działania neurotoksyny na ostrzyknięty mięsień: np. badanie elektromiograficzne w wyspecjalizowanej jednostce, - analizę przyczyny klinicznej oporności na leczenie, np. niewystarczające wyizolowanie mięśnia, do którego wstrzyknięto produkt, zbyt mała dawka produktu, zła technika wstrzykiwania, utrwalony przykurcz mięśnia, zbyt słaby mięsień antagonisty, możliwe wytworzenie przeciwciał, - ocenę, czy wybór leczenia neurotoksyną botulinową typu A był właściwy w danym przypadku, - jeżeli w trakcie początkowego leczenia nie pojawiły się działania niepożądane produktu, można przeprowadzić dodatkową serię wstrzyknięć pod następującymi warunkami: <ol style="list-style-type: none"> 1) dobranie dawki produktu na podstawie analizy braku odpowiedzi klinicznej na ostatnie podanie produktu, 2) podanie produktu pod kontrolą badania EMG, 3) zalecany minimalny odstęp pomiędzy pierwszym i powtórny podaniem produktu nie został przekroczony. <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xeomin® u dzieci w wieku 0-17 lat. Xeomin® nie jest zalecany w</p>	<p>jednak nie częściej niż co 12 tygodni. W grupie dzieci bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Dysport w powyższym wskazaniu nie zostały ustalone.</p>	<p>niekontrolowanym badaniu, będącym kontynuacją poprzedniego badania, większości pacjentom ponownie wstrzyknięto produkt po przerwie 12 do 16 tygodni, gdy napięcie mięśniowe uległo zmniejszeniu. Pacjenci ci otrzymali do 4 wstrzyknięć o maksymalnej skumulowanej dawce 960 jednostek w ciągu 54 tygodni. Leczenie może być powtórzone po zaniknięciu skutku działania toksyny, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego jest to zasadne. Nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć przed upływem 12 tygodni. Stopień i rodzaj spastyczności mięśni może wymagać dopasowania dawek produktu Botox w czasie ponownych wstrzykiwań. Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki. Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy w oparciu o wskazania kliniczne, stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu, zachowując możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów o nietypowej historii w wywiadzie oraz przyjmujących jednocześnie inne leki. Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Botox w leczeniu spastyczności kończyny górnej związanej z udarem nie zostało ustalone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p>	
--	--	--	---	--

	tej grupie wiekowej, dopóki dodatkowe dane nie będą dostępne.		
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Podania domięśniowe/ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.	Podania domięśniowe/ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.	Podania domięśniowe/ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną tj. toksynę botulinową typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, uogólnione zaburzenia czynności mięśniowej (np. <i>myasthenia gravis</i>, zespół <i>Lamberta-Eatona</i>), obecność stanu zapalnego w miejscu planowanego wstrzyknięcia. 	Nadwrażliwość na substancję czynną toksynę botulinową typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny <i>Clostridium botulinum</i> typu A lub na którykolwiek ze składników produktu, zakażenie w miejscu, w którym ma być podany lek.
Działania niepożądane	<p>Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).</p>	<p>U około 25% pacjentów leczonych produktem Dysport w badaniach klinicznych z powodu wskazań takich jak kurcz powiek, połowiczny kurcz twarzy, kurczowy kręcz szyi, spastyczność związana z porażeniem mózgowym lub udarem oraz nadmierna potliwość pach wystąpiło zdarzenie niepożądane. Poniżej podano działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych w poszczególnych wskazaniach z częstotliwością: bardzo często >1/10; często >1/100, <1/10; niezbyt często >1/1 000, <1/100; rzadko >1/10 000, <1/1 000; bardzo rzadko <1/10 000. <i>Ogólne:</i> rzadko: nerwoból z zanikiem mięśni, niezbyt często: świąd rzadko: wysypki skórne, często: ogólne osłabienie, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból/siniak w miejscu wstrzyknięcia. <i>Dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku 2 lat i starszych z porażeniem mózgowym dziecięcym:</i> często: biegunka, często: osłabienie mięśni kończyn dolnych, ból mięśni, często: nietrzymanie moczu, często: zaburzenia chodzenia, często: przypadkowe urazy spowodowane upadkiem (przypadkowe urazy związane z upadkiem lub nieprawidłowością chodzenia mogą być skutkiem nadmiernego osłabienia docelowego mięśnia i (lub) miejscowego rozprzestrzeniania się produktu leczniczego Dysport do innych mięśni biorących udział w procesie chodzenia i utrzymywania równowagi). <i>Kurczowy kręcz szyi:</i> często: ból głowy, zawroty głowy, niedowład mięśni twarzy, często: niewyraźne widzenie, pogorszenie ostrości widzenia niezbyt często: podwójne widzenie, opadanie powiek, często: dysfonia, duszność rzadko: aspiracja, bardzo często: dysfagia, suchość w ustach, bardzo często: osłabienie mięśniowe często: ból szyi, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni, ból w kończynie, sztywność układu kostno-mięśniowego niezbyt często: atrofia mięśni, osłabienie mięśni</p>	<p>W kontrolowanym badaniu klinicznym działania niepożądane klasyfikowane jako mające związek z podaniem produktu leczniczego BOTOX obserwowano u 35% pacjentów z kurczem powiek (blefarospazm), u 28% pacjentów z dystonią szyjną, u 17% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, u 16% pacjentów z ogniskową spastycznością górnej kończyny powiązanej z udarem i u 26% po pierwszym leczeniu przewlekłej migreny; chociaż wskaźnik ten zmniejszył się do 11% po powtórzeniu leczenia w tym wskazaniu. W badaniach klinicznych dotyczących zastosowania tego produktu w przypadkach nietrzymania moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza działania niepożądane obserwowano u 32% pacjentów podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 18% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych nad idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego częstość występowania wyniosła 26% przy pierwszej terapii ze spadkiem do 22% przy drugiej terapii. W badaniu klinicznym dotyczącym leczenia produktem BOTOX ogniskowej spastyczności górnych kończyn związanej z udarem, działania niepożądane stwierdzono u 16% pacjentów.</p> <p>W większości przypadków, działania niepożądane występują w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy. W rzadkich przypadkach działania niepożądane mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy lub dłużej. Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej. Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, bolesność palpacyjna i (lub) zasinienie. Po wstrzyknięciach toksyny botulinowej, obserwowano również gorączkę i zespół objawów grypowych. Poniżej podano działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych w poszczególnych wskazaniach z częstotliwością: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1 000, <1/100); rzadko (>1/10 000 <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). <i>Kurcz powiek (Blefarospazm) / połowiczny kurcz twarzy:</i> niezbyt często: zawroty</p>

		<p>żuchwy (dysfagia wydaje się być zależna od podanej dawki i dochodzi do niej najczęściej po wstrzyknięciu produktu leczniczego do mięśnia mostkowo-obojętkowego-sutkowego. Do czasu ustąpienia objawów może być wymagane podawanie pacjentowi tylko miękkich (łatwych w przełykaniu) pokarmów).</p> <p><i>Kurcz powiek i połowiczy kurcz twarzy:</i> często: osłabienie mięśni twarzy niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego, bardzo często: opadanie powiek często: podwójne widzenie, suchość oczu, łzawienie rzadko: porażenie mięśni oka, często: obrzęk powieki rzadko: podwinięcie powieki (produkt leczniczy może wykazywać działania niepożądane, gdy zostanie podany zbyt głęboko lub w niewłaściwe miejsce, powodując czasowe porażenie grup mięśniowych znajdujących się w pobliżu miejsc wstrzykiwań).</p> <p><i>Spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu:</i> często: dysfagia, często: osłabienie mięśni ręki, często: przypadkowe urazy/upadki (dysfagię stwierdzono przy dawkach przekraczających 2700 jednostek podawanych jednorazowo lub w dawkach podzielonych). nadmierna potliwość pach: niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, mimowolne skurcze mięśni powiek, niezbyt często: zaczerwienienie twarzy, często: duszność niezbyt często: krwawienie z nosa, często: wyrównawcze pocenie się, często: ból pleców, ramion i szyi, ból mięśni pleców i łydek. <i>Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu:</i> profil działań niepożądanych zgłaszanych podmiotowi odpowiedzialnemu podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu stanowi odzwierciedlenie farmakologii produktu i działań niepożądanych obserwowanych w czasie badań klinicznych. Istnieją sporadyczne doniesienia o nadwrażliwości. Bardzo rzadko donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania (wzmoczone osłabienie mięśniowe, zaburzenia przełykania, zachyłkowe zapalenie płuc, które może prowadzić do śmierci).</p>	<p>głowy, niedowład nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego bardzo często: opadanie powieki często: punkcikowate zapalenie rogówki, niedomykalność powiek, suchość oka, światłowstręt, nasilenie łzawienia niezbyt często: zapalenie rogówki, wywinięcie powieki, podwójne widzenie, podwinięcie powieki, zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie rzadko: obrzęk powiek bardzo rzadko: owróżnienie rogówki, niezbyt często: wysypka/zapalenie skóry, często: podrażnienie i obrzęk twarzy niezbyt często: zmęczenie. <i>Dystonia szyjna:</i> często: zapalenie śluzówki nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, często: zawroty głowy, wzmoczone napięcie, niedoczulica, senność i ból głowy, niezbyt często: podwójne widzenie, opadanie powieki, niezbyt często: duszność i dysfonia, bardzo często: dysfagia często: suchość w jamie ustnej i nudności, bardzo często: osłabienie mięśni często: sztywność i bolesność układu mięśniowo-szkieletowego, bardzo często: ból często: astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie niezbyt często: gorączka. <i>Mózgowe porażenie dziecięce:</i> bardzo często: zakażenie wirusowe i zakażenie ucha często: senność i parestezja często: wysypka często: ból i osłabienie mięśni często: nietrzymanie moczu często: zaburzenia chodu i złe samopoczucie. <i>Ogniskowa spastyczność dłoni i nadgarstka po udarze:</i> niezbyt często: depresja, bezsenność często: wzmoczone napięcie. niezbyt często: przeczulica, ból głowy, parestezja, brak koordynacji i utrata pamięci niezbyt często: zawroty głowy niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne niezbyt często: nudności, parestezja okołoustna często: wybroczyny, plamica niezbyt często: zapalenie skóry, świąd i wysypka często: ból kończyny i osłabienie mięśni niezbyt często: ból stawów i zapalenie kaletki często: krwawienie i podrażnienie w miejscu podania niezbyt często: astenia, ból, nadwrażliwość w miejscu podania, złe samopoczucie i obrzęki obwodowe. <i>Zmarszczki gładziny czoła:</i> niezbyt często: zakażenie niezbyt często: łęk często: ból głowy niezbyt często: parestezje, zawroty głowy często: opadanie powiek niezbyt często: zapalenie powiek, ból oka, zaburzenia widzenia często: rumień. niezbyt często: napięcie skóry, obrzęk (twarzy, powiek, wokół oczodołu), reakcja nadwrażliwości na światło, świąd, suchość skóry często: miejscowe osłabienie mięśni niezbyt często: drżenie mięśni często: ból twarzy niezbyt często: zespół grypowy, astenia, gorączka często: ból twarzy niezbyt często: zespół grypowy, astenia, gorączka. <i>Pierwotna nadpotliwość pach:</i> często: ból głowy często: rozszerzenie naczyń krwionośnych (nagle zaczerwienienie twarzy) niezbyt często: nudności często: pozapachowe pocenie się niezbyt często: świąd niezbyt często: osłabienie mięśni, ból mięśni, dysfunkcje stawów, ból i osłabienie ramion często: reakcje i ból w miejscu podania niezbyt często: astenia, obrzęk i ból w miejscu podania. <i>Przewlekła migrena:</i> często: ból głowy, migrena, niedowład twarzy często: opadanie powieki często: świąd,</p>	
--	--	--	--	--

			<p>wysypka</p> <p>niezbyt często: ból skóry często: ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, napięcie mięśni i osłabienie mięśni niezbyt często: ból szczęki często: ból w miejscu podania niezbyt często: trudności z połykaniem. <i>Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza</i>: bardzo często: zakażenie dróg moczowych często: bezsenność często: zaparcie często: osłabienie mięśni, skurcz mięśni bardzo często: zatrzymanie moczu</p> <p>często: krwiomocz, dysuria, uchylek pęcherza często: zmęczenie, zaburzenia chodu często: dysrefleksja autonomiczna, upadek. <i>Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego</i>: bardzo często: zakażenie dróg moczowych. często: bakteriomocz bardzo często: dysuria. często: zatrzymanie moczu, zaleganie moczu, częstomocz, obecność leukocytów w moczu. <i>Informacje dodatkowe</i>: Dysfagia może mieć różne nasilenie, od łagodnej do ciężkiej, z możliwością zachłyśnięcia się, które może wymagać interwencji medycznej. Działania niepożądane związane z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, dysfagia, zaparcia, aspiracja/zachłystowe zapalenie płuc, w niektórych przypadkach kończące się śmiercią) zgłaszano bardzo rzadko. Od czasu wprowadzenia produktu do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane: odnerwienie / zanik mięśni, depresja oddechowa i (lub) niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc, dysartria, zez, neuropatia obwodowa, ból brzucha, niewyraźne widzenie, gorączka, ogniskowe porażenie nerwu twarowego, niedoczulica, złe samopoczucie, ból mięśni, świąd, nadmierne pocenie się, biegunka, brak łaknienia, niedosłuch, szum w uszach, radikulopatia, omdlenia, miastenia, rumień wielopostaciowy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wymioty i pleksopatia splotu ramiennego. Odnotowano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmia i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów zwiększało się ryzyko choroby sercowo-naczyniowej. Zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu BOTOX w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki jaskry z zamkniętym kątem przesączania podczas stosowania toksyny botulinowej w kurczu powiek (blefarospazm). Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem produktu BOTOX. Wśród dzieci dominowały zgłoszenia u pacjentów ze spastycznością</p>
--	--	--	---

			(przykurczami) w mózgowym porażeniu dziecięcym. Ból spowodowany wkłuciem igły i (lub) lęk przed wkłuciem mogą podrażniać nerw błędny, a poprzez to wpływać na naczynia.	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merz Pharmaceuticals GmbH; Eckenheimer Landstrasse 10060318 Frankfurt/Main Niemcy. Podmiot odpowiedzialny za dystrybucję w Polsce: Natur Produkt Zdrowit Sp. z o.o. ul. Nocznickiego 31; 01-918 Warszawa.	Ipsen limited, 190 Bath Road, Slough, Berkshire SL13XE, Wielka Brytania.	Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, County Mayo, Irlandia.	
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14529	21303, R7292.	R/6748, 17064, 19591.	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego	26.03.2008/03.03.2010/kwiecień 2013	18.09.1997/30.09.2002/11.09.2007/23.09.2008	09.07.1996/22.07.2008/20.07.2010/12.01.2012.	

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.