

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (DYSPORT®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW ZE SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYN O ETIOLOGII NIEUDAROWEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 7 listopada 2022 r.

W dniu 17 marca 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OT.423.1.3.2023.2.BLu, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Ponadto w rozdziale dotyczącym wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3) przedstawiono nowe, polskie rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów, opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[Redacted text block]

Spis treści

SPIS TREŚCI	BŁĄD! NIE ZDEFINIOWANO ZAKŁADKI.
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja.....	11
2.2. Epidemiologia	11
2.2.1. Dane epidemiologiczne	11
2.2.2. Epidemiologia z perspektywy społeczno-ekonomicznej.....	14
2.2.3. Liczebność populacji docelowej [dane poufne]	16
2.3. Etiopatogeneza.....	16
2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	19
2.5. Obraz kliniczny i rokowanie	21
2.6. Leczenie spastyczności.....	23
2.6.1. Dostępne metody leczenia	23
2.6.2. Toksyna botulinowa typu A	25
2.6.3. Ocena skuteczności leczenia	26
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	28
4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	33
5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	36
5.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny	36
5.2. Rekomendacje finansowe	39
5.3. Proponowany program lekowy [dane poufne]	41
6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	44
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	45
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	46
8.1. Toksyna botulinowa typu A (Dysport®)	46
8.2. Najlepsza terapia standardowa (BSC).....	48
9. ZAKRES ANALIZ	49
9.1. Analiza kliniczna	49
9.2. Analiza ekonomiczna.....	49

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	50
9.4. Podsumowanie.....	51
10. BIBLIOGRAFIA	53
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	57
11.1. Spis tabel.....	57
11.2. Spis rysunków	57
11.3. Spis wykresów.....	57

Indeks skrótów

- AEs** Działania niepożądane
(*Adverse events*)
- AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
- ASH** Skala do oceny napięcia mięśniowego
(*Ashworth Scale*)
- BSC** Najlepsza terapia standardowa
(*Best Standard Care*)
- BTX-A** Toksyna botulinowa typu A
(*Botulinum toxin type A*)
- CADTH** Kanadyjska agencja HTA
(*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)
- ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego
- EMA** Europejska Agencja ds. Leków
(*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*)
- FDA** Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
(*Food and Drug Administration*)
- HAS** Francuska agencja HTA
(*Haute Autorité de Santé*)
- HTA** Ocena technologii medycznych
(*Health Technology Assessment*)
- MAS** Skala do oceny napięcia mięśniowego
(*Modified Ashworth Scale*)
- NICE** Brytyjska agencja HTA
(*National Institute for Health and Clinical Excellence*)
- OUN** Ośrodkowy układ nerwowy
- PBAC** Australijska agencja HTA
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
- SAEs** Ciężkie działania niepożądane
(*Serious adverse events*)
- SMC** Szkocka agencja HTA
(*Scottish Medicine Consortium*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie toksyny botulinowej typu A (Dysport®, BTX-A) w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn u dorosłych pacjentów ze spastycznością o etiologii innej niż udar (tj. skutek stwardnienia rozsianego – **ICD-10: G35**, porażenia mózgowego – **ICD-10: G80**, paraplegii spastycznej – **ICD-10: G82, G83** lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – **ICD-10: T90, T91**, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego).

■ Problem zdrowotny

Spastyczność jest objawem wzmożonego napięcia mięśniowego, skutkującego ograniczoną ruchomością kończyn, mimowolnymi skurczami oraz silnym bólem, utrudniającym codzienne funkcjonowanie. Z upływem czasu może ona prowadzić do znaczących trudności w chodzeniu, wykonywaniu ruchów celowych i podstawowych codziennych czynności, a w skrajnych przypadkach – do całkowitego unieruchomienia i zależności od opiekuna. Bezpośrednią przyczyną spastyczności jest uszkodzenie górnego neuronu ruchowego, które może być wywołane zdarzeniem nagłym, takim jak udar lub uraz ośrodkowego układu nerwowego, lub być wynikiem toczącego się procesu chorobowego, np. w przebiegu porażenia mózgowego, stwardnienia rozsianego, czy dziedzicznej paraplegii spastycznej.

■ Aktualne standardy postępowania

W leczeniu spastyczności zastosowanie mają rehabilitacja, farmakoterapia z wykorzystaniem doustnych, miejscowych lub dokanałowych leków przeciwspastycznych (np. baklofen, tizanidyna, benzodiazepiny, kannabinoidy, BTX-A, fenol) oraz leczenie chirurgiczne. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, dla pacjentów z ogniskową spastycznością kończyn, niezależnie od jej przyczyny, rekomendowana jest w pierwszej kolejności rehabilitacja, a w przypadku jej niepowodzenia – iniekcje BTX-A. Inne opcje terapeutyczne, a w szczególności pompa baklofenowa oraz zabiegi chirurgiczne przeznaczone są dla pacjentów z ciężkimi postaciami spastyczności uogólnionej.

■ Aktualna praktyka kliniczna

Zebrane w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla terapii ubiegających się o refundację w leczeniu spastyczności opinie ekspertów wskazują, że w przypadku braku dostępności BTX-A, u pacjentów ze spastycznością ogniskową stosowana jest rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych. Terapię tę należy uznać za najlepszą terapię standardową (BSC, *best standard care*) i jest ona refundowana ze środków publicznych w Polsce.

■ Uzasadnienie wyboru komparatorów

Jako komparator w analizach HTA wybrano najlepszą terapię standardową, definiowaną jako rehabilitację z/bez doustnych środków przeciwspastycznych. Pozostałe opcje terapeutyczne, możliwe do zastosowania w Polsce nie są refundowane (kannabinoidy) lub wykorzystywane w aktualnej praktyce klinicznej (fenol), lub przeznaczone

są do leczenia innych populacji niż docelowa (pompa baklofenowa, leczenie chirurgiczne), stąd nie stanowią one odpowiedniego komparatora dla BTX-A.

■ Zakres analiz HTA

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, paraplegii spastycznej lub urazu OUN), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A) w dawce zgodnej z ChPL.
Komparatory	Najlepsza terapia standardowa (BSC, <i>Best Standard Care</i>) definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnymi lekami przeciwspastycznymi i/lub lekami przeciwbólowymi.
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym, • Punkty końcowe związane z siłą mięśniową, • Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i równowagą, • Punkty końcowe związane z zakresem ruchu, • Punkty końcowe związane z bólem, • Punkty końcowe związane z ogólnym funkcjonowaniem pacjenta, • Punkty końcowe związane z jakością życia, • Punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności leczenia, • Punkty końcowe związane z ponownym leczeniem i terapiami dodatkowymi. <p>Analiza bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, • SAE ogółem, • Szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa. <p>Analiza ekonomiczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lata życia (LY), • Lata życia skorygowane jakością (QALY), • Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR), • Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), • Współczynnik k kosztów-żyteczności (CUR), • Współczynnik k kosztów-efektywności (CER), • Cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie toksyny botulinowej typu A (Dysport®, BTX-A) w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn u dorosłych pacjentów ze spastycznością o etiologii innej niż udar (tj. skutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: T90, T91, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego). Dla uproszczenia zapisu definicji populacji docelowej w ramach analizy HTA populacja ta będzie opisywana jako **dorośli pacjenci ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej**.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne i aktualnie stosowane w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii BTX-A, wydanych przez agencję HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię BTX-A w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Spastyczność jest schorzeniem polegającym na wzmożonym napięciu mięśni, której efektem jest ograniczona ruchomość kończyn, mimowolne skurcze oraz silny ból utrudniający codzienne funkcjonowanie. Z czasem, nasilająca się spastyczność powoduje znaczne trudności w chodzeniu, wykonywaniu ruchów celowych i podstawowych czynności życiowych, w tym związanych z utrzymywaniem higieny czy zakładaniem ubrań, a w skrajnych przypadkach prowadzi do całkowitego unieruchomienia i zależności od opiekuna [1, 2]. Rozpowszechnienie spastyczności w populacji ogólnej jest trudne do oszacowania, ze względu na mnogość przyczyn pierwotnych wywołujących ten objaw. W przypadku spastyczności o etiologii innej niż udar, dostępne dane literaturowe wskazują na obecność tego objawu po wypisie ze szpitala u ok. 30% z urazowym uszkodzeniem mózgu i 46% po urazie rdzenia [3] oraz u ok. 40–60% osób ze stwardnieniem rozsianym [2, 4], 93% dorosłych z porażeniem mózgowym [5] oraz zasadniczo u wszystkich objawowych pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną [6].

Wszystkie objawy spastyczności, jak również jej następstwa jak trwałe przykurcze czy odleżyny, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów oraz wzrostu kosztów opieki nad chorymi [7]. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza ze względu na fakt, że spastyczność dotyczy także osób młodych, w wieku produkcyjnym i pragnących pozostać aktywnymi zawodowo jak najdłużej, pomimo choroby. Skuteczne leczenie spastyczności powinno poprawiać utracone funkcje, jak również zapobiegać wtórnym powikłaniom, stąd też zazwyczaj stosowana jest terapia wielokierunkowa i indywidualnie dostosowywana do potrzeb pacjenta, lokalizacji i nasilenia wzmożonego napięcia mięśniowego. W leczeniu spastyczności zastosowanie mają przede wszystkim rehabilitacja i fizjoterapia oraz farmakoterapia, a w skrajnych przypadkach – leczenie chirurgiczne [8].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów ze spastycznością ogniskową, tj. obejmującą wybrane grupy mięśniowe, np. kończyny dolnej i/lub górnej zalecane jest miejscowe stosowanie iniekcji BTX-A [7]. Jej działanie polega na obniżeniu napięcia mięśniowego, które utrzymuje się przez kilkanaście tygodni. Skuteczność i bezpieczeństwo BTX-A w leczeniu spastyczności zostały dobrze udokumentowane w badaniach klinicznych dla wielu schorzeń, w przebiegu których dochodzi do rozwoju spastyczności, w tym najwięcej badań prowadzono z udziałem pacjentów z udarem mózgu, ale dostępne są również dane dla chorych z m.in. urazowym uszkodzeniem mózgu i rdzenia, porażeniem mózgowym, czy stwardnieniem rozsianym [9–12].

Terapia BTX-A w leczeniu spastyczności, bez względu na etiologię, stosowana jest zagranicą w praktyce klinicznej od wielu lat, na co wskazuje szereg opublikowanych badań obserwacyjnych, zarówno jednoośrodkowych, jak i pochodzących z dużych rejestrów [13–17]. Niestety u polskich pacjentów, u których przyczyna spastyczności jest inna niż udar, leczenie objawowe z wykorzystaniem BTX-A nie jest obecnie refundowane ze środków publicznych. Dotychczasowe ograniczenie refundacji do etiologii udarowej nie ma jednak uzasadnienia klinicznego, gdyż zarówno **patomechanizm powstawania spastyczności, jak i mechanizm działania BTX-A w jej leczeniu, są niezależne od rodzaju choroby pierwotnej wywołującej spastyczność i brak jest podstaw sądzić, że skuteczność kliniczna BTX-A różni się pomiędzy spastycznością udarową i nieudarową** [18]. W konsekwencji polscy pacjenci ze spastycznością kończyn o etiologii innej niż udar mózgu pozbawieni są dostępu do jedynej, miejscowej, farmakologicznej opcji terapeutycznej, dedykowanej leczeniu spastyczności ogniskowej i pozostają w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych. Ma to niekorzystny wpływ na polskich pacjentów, gdyż brak odpowiedniej farmakoterapii u pacjentów z nasiloną spastycznością znacząco utrudnia lub wręcz uniemożliwia prowadzenie prawidłowej rehabilitacji, utrwalając niepełnosprawność.

Odpowiedzią na ww. niezaspokojone potrzeby pacjentów ze spastycznością może być objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Dysport® (toksyna botulinowa typu A), który wskazany jest w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn górnych i dolnych u osób dorosłych (niezależnie od rodzaju schorzenia wywołującego spastyczność) [19]. Refundacja tego preparatu pozwoli pacjentom na zmniejszenie objawów wzmożonego napięcia mięśni kończyn, zapobiegając dalszemu nasilaniu się spastyczności i pogłębianiu niepełnosprawności, co przyczyni się do

złagodzenia dolegliwości bólowych, poprawy jakości ich życia, ułatwienia w wykonywaniu codziennych czynności oraz sprawowaniu opieki przez opiekunów – w przypadku niesamodzielnych chorych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Spastyczność, inaczej zwiększone napięcie mięśniowe, to objaw uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które obejmuje górne neurony ruchowe [20]. Pierwotnie spastyczność definiowano jako zaburzenie ruchowe, charakteryzujące się wzmożeniem tonicznych odruchów na rozciąganie w zależności od szybkości rozciągania, wynikającym z odhamowania odruchu rozciągowego wskutek uszkodzenia górnych neuronów ruchowych. Definicja ta z biegiem lat została uznana za niedoskonałą i opisującą raczej patomechanizm spastyczności aniżeli jednostkę chorobową, wobec powyższego aktualnie przyjmuje się, że spastyczność **to zaburzenie czuciowo-ruchowe, powstałe na skutek uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, objawiające się mimowolną, okresową lub stałą, aktywnością mięśni** [21, 22]. Ze względu na lokalizację i rozległość uszkodzenia górnych motoneuronów można wyróżnić spastyczność:

- **ogniskową** (segmentalną) – ograniczoną do wybranych grup mięśniowych, w szczególności w obrębie kończyn górnych lub dolnych,
- **uogólnioną** – obejmującą większość grup mięśniowych ciała [7, 23].

Uszkodzenie górnego neuronu ruchowego, będące przyczyną spastyczności może nastąpić nagle np. wskutek udaru mózgu czy urazowego uszkodzenia mózgu (TBI, *traumatic brain injury*) lub rdzenia kręgowego (SCI, *spinal cord injury*), być wynikiem porażenia mózgowego (CP, *cerebral palsy*) lub konsekwencją chorób neurodegeneracyjnych OUN, takich jak np. stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*) lub chorób o podłożu genetycznym (HSP, *hereditary spastic paraplegia*) [1].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Dane epidemiologiczne

W dostępnej literaturze brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych dla populacji docelowej, w tym wskaźników chorobowości i zapadalności. W opisie poniżej uwzględniono najlepsze dostępne dane epidemiologiczne dotyczące spastyczności.

CHOROBOWOŚĆ

Chorobowość spastyczności, w tym ogniskowej, w populacji ogólnej jest trudna do oszacowania, ze względu na mnogość przyczyn pierwotnych wywołujących ten objaw, brak spójnej definicji

spastyczności oraz ograniczoną liczbę badań, których przedmiotem byłaby ocena wskaźników epidemiologicznych spastyczności [4].

Najnowsze światowe dane literaturowe wskazują, że spastyczność występuje u ok. 55% pacjentów przyjętych na rehabilitację z powodu urazu mózgu i 48% z powodu uszkodzenia rdzenia, przy czym po wypisie z placówki, odsetki te spadają do odpowiednio 30% i 46%, co wskazuje na odwracalny charakter spastyczności u znaczącej części osób po urazie OUN, których poddano odpowiedniej rehabilitacji [3]. W przypadku chorych na stwardnienie rozsiane, wzmożone napięcie mięśniowe zgłasza zwykle 40–60% osób z postawionym rozpoznaniem [2, 4]. Rozpowszechnienie spastyczności u pacjentów z porażeniem mózgowym jest znacznie wyższe i może sięgać nawet 93% [5], z kolei u chorych na dziedziczną paraplegię spastyczną, spastyczność występuje zasadniczo u wszystkich chorych [4, 6].

Przeprowadzona w 2016 r. analiza dotycząca rozpowszechnienia spastyczności w USA na podstawie uśrednionych danych literaturowych wykazała, że spodziewane rozpowszechnienie spastyczności wynosiło ponad 2,5 mln osób, z czego ponad 1,1 mln stanowili pacjenci ze spastycznością stanowiącą problem w codziennym funkcjonowaniu. Odsetek występowania spastyczności wśród osób narażonych na jej rozwój wskutek występowania choroby pierwotnej innej niż udar był znacznie wyższy niż wśród osób z udarem (67–85% vs 23%). Liczba pacjentów z problematyczną spastycznością nieudarową przekraczała 0,6 mln osób (Tabela 1) [4].

Dane dotyczące udziału pacjentów o etiologii spastyczności innej niż udarowa wśród wszystkich chorych leczonych BTX-A, wskazują na duże rozbieżności pomiędzy dotychczas przeprowadzonymi badaniami. W zależności od rodzaju i liczby ośrodków oraz ich lokalizacji, a także przyjętych kryteriów włączenia do badania, odsetek ten wahał się w zakresie 8–54% [13, 14, 24, 25]. W największym dotychczas opublikowanym badaniu dla pacjentów ze spastycznością trwającą co najmniej 2 lata i leczonych BTX-A (ULIS-III), w którym uwzględniono dane dla blisko 1 tys. pacjentów, najczęstszym powodem wdrożenia terapii był przebyty udar (82,5%), natomiast inne etiologie spastyczności obejmowały nie więcej niż 18% chorych, a wśród nich najczęstszą przyczyną były urazy (7,5%) mózgu i rdzenia kręgowego (Wykres 1) [13]. Dla porównania w badaniu SPACE, przeprowadzonym na blisko 700 pacjentach, odsetek pacjentów ze spastycznością udarową wynosił 65%, natomiast pozostałe przyczyny spastyczności dotyczyły nie więcej niż 10% pacjentów, w tym stwardnienie rozsiane – 9%, uraz mózgu – 6%, uraz rdzenia – 4% i porażenie mózgowe – 3% [14].

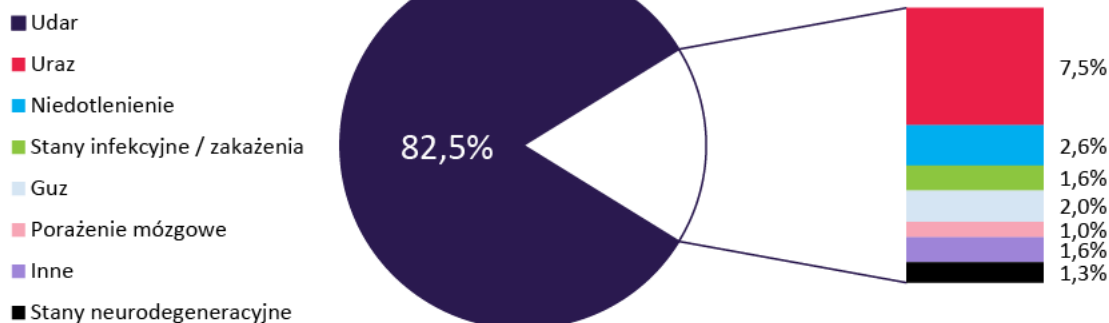
Tabela 1.
Szacowana częstość występowania spastyczności i spastyczności problemowej w USA [4]

Schorzenie	Szacunkowa liczba pacjentów w USA	Szacowana chorobowość w USA na podstawie danych literaturowych ^a	
		Spastyczność ogółem	Spastyczność problemowa
Udar	6,500,000	1,495,000 (23%)	448,500 (30%)
Uraz mózgu	5,300,000	bd	100 0000 (bd)
Porażenie mózgowe	764,000	649,400 (85%)	382,000 (50%)
Stwardnienie rozsiane	400,000	268,000 (67%)	152,000 (38%)
Uraz rdzenia kręgowego	259,000	172,040 (68%)	83,490 (33%)

a) Średni odsetek z badań populacyjnych.

Wykres 1.
Etiologia spastyczności u pacjentów leczonych BTX-A objętych rejestrem ULIS-III i SPACE [13, 14]

ULIS-III



W badaniu łącznie uwzględniono 953 pacjentów leczonych BTX-A.

SPACE



W badaniu uwzględniono 687 pacjentów leczonych BTX-A.

ZAPADALNOŚĆ

Zapadalność w odniesieniu do spastyczności uzależniona jest od zapadalności na choroby stanowiące przyczynę uszkodzenia górnego motoneuronu (udar, uraz, stwardnienie rozsiane, porażenie mózgowie i in.). Niemniej jednak rzeczywista ocena zapadalności, podobnie jak w przypadku wskaźników chorobowości, jest znacząco utrudniona, czego powodem są indywidualne zdolności do zmian adaptacyjnych w odpowiedzi na uszkodzenie neurologiczne, a także zmienność nasilenia spastyczności w zależności od różnych czynników zewnętrznych, takich jak przyjmowana pozycja czy obecność innych współistniejących stanów medycznych (odleżyny, infekcje, zakrzepica żył głębokich, wrastające paznokcie) [4].

Na chwilę obecną, w dostępnej literaturze brak jest szczegółowych wskaźników populacyjnych zapadalności dla spastyczności nieudarowej.

UMIERALNOŚĆ

Brak jest szczegółowych wskaźników populacyjnych umieralności dla spastyczności nieudarowej.

2.2.2. Epidemiologia z perspektywy społeczno-ekonomicznej

Spastyczność jest schorzeniem zaburzającym codzienne funkcjonowanie (ograniczone funkcje ruchowe, trudności w zakresie utrzymania higieny i ubierania się), obniżającym jakość życia (ból, dyskomfort), powodującym stygmatyzację społeczną, obniżającym samoocenę [26] (Tabela 2).

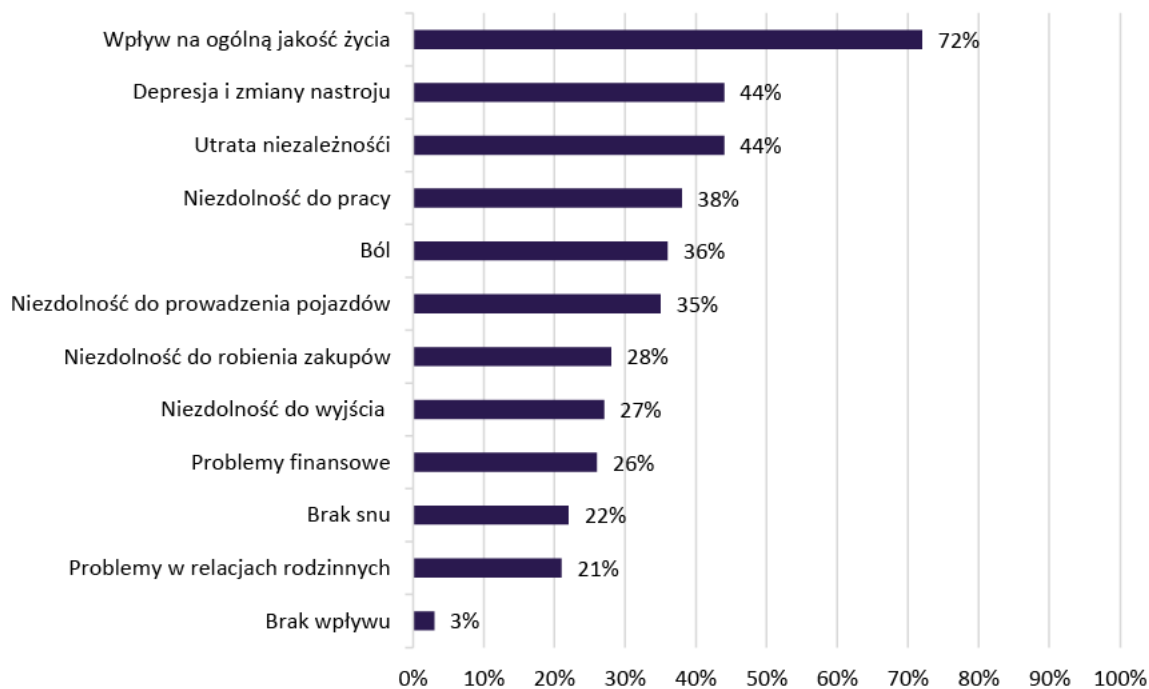
Tabela 2.
Wpływ spastyczności na jakość życia ze względu na rodzaj kończyny objętej spastycznością [26]

Kończyna	Spastyczność kończyny górnej
Górna	<ul style="list-style-type: none"> • Ogranicza funkcje • Powoduje ból i dyskomfort • Jest przyczyną trudności w ubieraniu się (rękawy, rękawiczki) • Utrudnia utrzymanie higieny (paznokcie, maceracja dłoni, dołu łokciowego i pachowego) • Wywołuje zespół cieśni nadgarstka (nadmierne zgięcie w stawie nadgarstkowym), • Powoduje trudności w rehabilitacji
Dolna	<ul style="list-style-type: none"> • Ogranicza funkcje (stanie, chodzenie) • Powoduje ból i dyskomfort, • Niekiedy jest przyczyną bolesnych skurczów mięśni i klonusów, • Ogranicza korzystanie z wózka inwalidzkiego oraz przemieszczania się, • Utrudnia ubieranie się (nogawki spodni, obuwie), • Powoduje trudność w utrzymaniu higieny(np. krocza) • Utrudnia życie seksualne, • Wywołuje trudności w rehabilitacji

W 2015 roku została przeprowadzona międzynarodowa, internetowa ankieta „Pacjenci żyjący ze spastycznością”, uwzględniająca dane dla 281 pacjentów z 29 krajów i mająca na celu zebranie opinii ankietowanych na temat wpływu spastyczności na różne dziedziny ich życia, w tym aspekty fizyczne jak i psychologiczne, a także identyfikację niezaspokojonych potrzeb [27]. Spośród ankietowanych, 47% stanowiły osoby po udarze, a pozostałe etiologie spastyczności obejmowały stwardnienie rozsiane (8%), porażenie mózgowe (9%), urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego (8%) i mózgu (10%), guzy mózgu (1%) i inne (10%) [27].

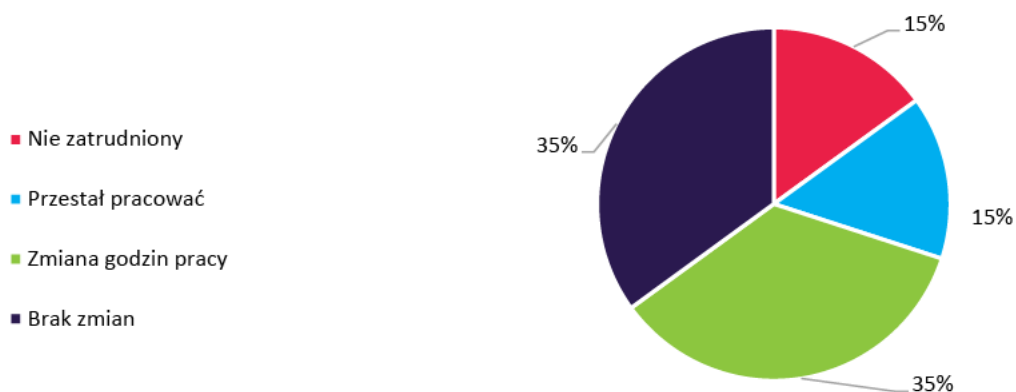
Większość chorujących (72%) wskazała, że spastyczność ma wpływ na pogorszenie ich jakości życia, blisko połowa ankietowanych (44%) postrzegała utratę niezależności jako istotne ograniczenie jakości życia i taki sam odsetek (44%) zmagał się z depresją i zmianami nastroju. Jedynie 3% respondentów odpowiedziało, że spastyczność nie wpłynęła na ich życie (Wykres 2) [27]. Wpływ spastyczności nie ograniczał się wyłącznie do osoby chorej. Prawie dwie trzecie (64%) respondentów zgłosiło, że opiekuje się nimi członek rodziny, a połowa opiekunów (n = 89) musiała wprowadzić zmiany w swoim życiu zawodowym w związku z chorobą pacjenta (zmiana godzin pracy: 35%, zaprzestanie pracy: 15%) (Wykres 3). Pozostali pacjenci nie wymagali pomocy opiekuna (22%), opiekuni odwiedzali ich regularnie (7%) lub wymagali wsparcia, ale nie wiedzieli gdzie mogą je uzyskać (7%) (Wykres 4) [27].

Wykres 2.
Wpływ spastyczności na życie codzienne pacjenta [27]



Dane dla 281 pacjentów.

Wykres 3.
Wpływ spastyczności na opiekunów z rodziny [27]



Dane dla 89 opiekunów.

Wykres 4.
Rodzaj wsparcia, które otrzymują pacjenci ze spastycznością [27]



Dane dla 281 pacjentów.



2.3. Etiopatogeneza

Spastyczność polega na wzmożonym napięciu mięśniowym, które jest jednym z objawów tzw. zespołu uszkodzenia górnego motoneuronu. W przeciwieństwie do sztywności mięśniowej, która również związana jest ze wzmożonym napięciem mięśniowym, opór mięśniowy w spastyczności nie jest stały, lecz zwiększa się przy szybszym rozciąganiu w początkowej fazie ruchu. Przyczyny spastyczności nie są do końca wyjaśnione, przy czym przyjmuje się, że jest ona wywoływana przez uszkodzenie w obrębie obszarów OUN odpowiedzialnych za funkcje kontrolne odruchów rdzeniowych. Za uszkodzenie może odpowiadać m.in. stan nagły (np. uraz, udar, zatrucie), obecność choroby neurodegeneracyjnej (np. stwardnienie rozsiane), neurorozwojowej (np. porażenie mózgowe), genetycznej (dziedziczna paraplegia spastyczna), zakaźnej lub innej (Tabela 3) [4]. Konsekwencją uszkodzenia jest zaburzenie równowagi pomiędzy mechanizmami pobudzającymi i hamującymi neurony ruchowe alfa i gamma rdzenia kręgowego [2].

Tabela 3.
Możliwe przyczyny spastyczności [4]

Grupa	Przyczyny
Klasyczne	udar, uraz mózgu lub rdzenia kręgowego , niedotlenienie, stwardnienie rozsiane , kompresja rdzenia kręgowego, guz mózgu lub rdzenia kręgowego, porażenie mózgowie
Genetyczne	ataksja Freidreich'a, ataksja mózgowo-rdzeniowa, adrenomieloneuropatia, adrenoleukodystrofia, choroba Alexandra, dziedziczna paraplegia spastyczna , dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę, ch. Refsuma, zespół Sjögrena-Larssona, zespół hiperomitynemia-hiperamonemia-homocytrullinuria, zespół Gordona Holmesa, ch. Huntingtona, dorosła gangliozydoza GM2, ch. ciał skrobiowatych u dorosłych, ch. mitochondrialne, neurodegeneracja z akumulacją żelaza w mózgu, zespół łamliwego chromosomu X, fenyloketonuria, dziedziczna neuropatia ruchowo-czuciowa typu 5, zespół Charlevoix-Saguenay niedobór reduktazy metylenotetrahydrofolianu
Zakaźne	zakażenie HIV, HTLV 1/2, kiła nerwowa, neuroborelioza, gruźlica kręgosłupa, neurocysticerkoza, neurobruceloza, ch. prionowe, ch. Whipple'a, podostre stwardniające zapalenie mózgu
Neuro-degeneracyjne	stwardnienie zan kowe boczne, pierwotne stwardnienie boczne, ch. Alzheimerera, zanik wieloukładowy, zwyrodnienie korowo-podstawne, postępujące porażenie nadjądrowe
Fizyczne	porażenie prądem, napromienianie, wrodzony lub zespół zakotwiczenia rdzenia kręgowego, pourazowa postępująca mielomalacja lub jamistość rdzenia, spondylotyczna kompresja rdzenia kręgowego, niespondylotyczny ucisk rdzenia kręgowego (np. torbiel pajęczynówki), nacisk na splot podstawny i zbiornik wielki mózgu, obrzęk żył nadtwardówkowych kręgosłupa
Toksyczne i metaboliczne	łatyryzm, spożywanie manioku, podtlenek azotu, mielopatia wątrobowa, zwyrodnienie wątrobowo-mózgowe, mielopatia alkoholowa, rozpuszczalniki (np. n-heksan, 1-bromopropan), organofosforany (np. fosforan triortokrezylu: porażenie imbiru jamkiego, trichloronian, opiaty, cyklosporyna, metanol, ch. Marchiafava-Bignami
Żywniowe	niedobór witaminy B12, niedobór miedzi, niedobór witaminy E
Demielinizacyjne	poprzeczne zapalenie rdzenia, mielinoza OUN
Autoimmunologiczne	pierwotny zespół Sjögrena, wrażliwość na gluten, encefalopatia Hashimoto, zaburzenia paranowotworowe
Inne	sarkoidoza kręgosłupa, malformacje naczyniowe rdzenia kręgowego, syderoza powierzchniowa

Sam mechanizm powstawiania spastyczności jest natomiast zjawiskiem złożonym i niezależnym od pierwotnej przyczyny spastyczności, który związany jest z:

- **utratą funkcji hamujących** przez interneurony, czego następstwem jest nadpobudliwość motoneuronów rdzenia – zjawisko to opisywane jest jako utrata kontroli przez ośrodki nadrdzeniowe;
- **nadmierną nadpobudliwością motoneuronów α** , spowodowaną zmianami w strukturze błon komórkowych z powodu „odcięcia” kontroli od górnego neuronu ruchowego;
- **powstawaniem licznych zakończeń na powierzchni motoneuronów [29]**.

Długotrwały wzrost napięcia mięśniowego może doprowadzić do zmian w mechanicznych właściwościach mięśni i przyczynić się do rozwoju utrwalonych przykurczów. W następstwie rozwoju spastyczności dochodzi do zeszywnienia i zwłóknienia mięśni. Powikłania te powstają na skutek zmian strukturalnych we włóknach mięśniowych, wynikających ze skracania się włókien mięśniowych i/lub powstawania dodatkowych połączeń między włóknami aktywnymi i miozyny. Również zmiany w obrębie tkanki łącznej przyczyniają się do powstawania trwałych przykurczów, niepoddających się terapii [26, 29].

W patomechanizmie spastyczności należy zwrócić również uwagę na fakt, że jednostki motoryczne otrzymują informacje również ze ścieżek proprioceptywnych, eneteroceptywnych

i suprasegmentalnych. Tym samym niektóre bodźce, mogą prowadzić do zaostrzenia spastyczności, np:

- wrastające paznokcie,
- zakażenia skóry,
- urazy,
- zakrzepica żył głębokich,
- nieprawidłowe siedzenie,
- źle dopasowane wkładki ortopedyczne,
- syringomelia pourazowa (Tabela 5) [4, 30].

Tabela 4.
Ośrodki kontroli regulacji napięcia mięśniowego – drogi i neuroprzebieżniki [21, 26, 29]

	Ośrodki	Neuroprzebieżniki/Neurotransmitery
Nadrzeniowe	Droga piramidowa	Aminokwasy pobudzające (głównie kwas glutaminowy)
	Droga siatkowo-rdzeniowa	Norepinefryna, dopamina, serotonina
	Droga przedsionkowo-rdzeniowa	Aminokwasy pobudzające
	Droga czerwienno-rdzeniowa	Aminokwasy pobudzające
Rdzeniowe	α -motoneurony (zakończenia)	Acetylocholina
	Interneurony hamujące	Glicyna
	Interneurony pobudzające	Aminokwasy pobudzające
	Interneurony hamujące (presynaptyczne aksoaksalne)	Kwas gamma-aminomasłowy
	Drogi polisynaptyczne (wewnątrzrdzeniowe)	Aminokwasy pobudzające, serotonina, substancja P

Tabela 5.
Czynniki potencjalnie negatywnie wpływające na spastyczność [4, 30]

Rodzaj	Czynniki
Czynniki fizyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Szkodliwe bodźce • Bodźce termiczne (ciepło/zimno) • Ciasne ubranie
Czynniki fizjologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie • Miesiączka • Ból • Rozdęty pęcherz lub jelito • Zaparcia • Stres
Czynniki związane z chorobami	<ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenie choroby podstawowej, • Zakażenia dróg moczowych • Kamica nerkowa lub pęcherza • Odleżyny • Infekcje • Złamania
Czynniki związane ze stosowanymi lekami	<ul style="list-style-type: none"> • DMT (interferon β-1b) • Leki przeciwdepresyjne (SSRI)

DMT – terapie modyfikujące przebieg choroby (*disease modifying therapies*); SSRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*)

2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

ROZPOZNIANIE

Rozpoznanie spastyczności stawia się w oparciu o obecność objawów świadczących o spastyczności mięśni (Tabela 6) [30]. Podstawową metodą wykrywania spastyczności jest badanie fizykalne, które uzupełniane jest przez inne metody diagnostyczne umożliwiające ocenę nasilenia spastyczności [21]. W diagnostyce pacjenta z podejrzeniem spastyczności uwzględnia się takie elementy jak: wizualna ocena ruchu i chodu pacjenta, badanie palpacyjne zajętej kończyny, ocena zakresu ruchu, ocena głębokich odruchów ścięgnistych, ocena odruchu Babińskiego, ocena występowania klonusów oraz tzw. objawu scyzorykowego, który polega na narastającym wzroście napięcia mięśniowego w objętej spastycznością kończynie i nagle ustępującym podczas jej biernego rozciągania [31]. Równie ważnym elementem procesu diagnostycznego jest tzw. diagnostyka różnicowa, która jest ukierunkowana na odróżnienie spastyczności od innych form zaburzeń mięśniowych, takich jak sztywność mięśniowa, miotonia oraz przykurcz mięśni [26]. Najważniejsze różnice pomiędzy spastycznością a sztywnością mięśni, a także pozostałymi formami wzmożonego napięcia mięśniowego, przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 6.
Objawy spastyczności [30]

Dodatnie	Ujemne
<ul style="list-style-type: none"> • Skurcze: zginaczy, prostowników, przywodzicieli • Wzrost oporności na rozciąganie zależny od prędkości • Objaw scyzoryka (<i>clasp-knife phenomena</i>) • Nadaktywne głębokie odruchy ścięgniste • Klonus • Nieprawidłowe odruchy skórne • Współskurcze antagonistycznych grup mięśni • Sztywność • Ciężkość • Ból • Częste budzenie ze snu 	<ul style="list-style-type: none"> • Słabość • Zmniejszona zręczność • Zmniejszona szybkość ruchu • Zmęczenie

Tabela 7.
Stany wzmożonego napięcia mięśniowego [26]

Rodzaj wzmożonego napięcia mięśniowego	Charakterystyka
Spastyczność	Wzrost napięcia mięśniowego w zajętej kończynie, narastający i nagle ustępujący podczas jej biernego rozciągania (objaw „scyzorykowy”). Opór narasta proporcjonalnie do amplitudy i szybkości ruchu
Dystonia	Przetrwale skurcze mięśni, powodujące powtarzalne, powolne ruchy ciała lub części ciała, o charakterze skręcającym, niekiedy utrwalone
Sztywność	Wzmożone napięcie mięśniowe przez cały czas trwania ruchu, bez objawu „scyzorykowego”, określane niekiedy jako sztywność „rury ołowianej”, czasem z objawami skokowego obniżenia napięcia mięśniowego - tzw. objaw koła zębatego
Miotonia	Niekontrolowane, powtarzające się napady wzmożonego napięcia mięśniowego, z niemożnością rozkurczu mięśnia po ruchu dowolnym. Napięcie zmniejsza się w miarę trwania wysiłku. W badaniu elektromiograficznym – ciąg wyładowań elektrycznych

Rodzaj wzmożonego napięcia mięśniowego	Charakterystyka
Przykurcz	Utrwalony stan napięcia mięśniowego, z wtórnymi zmianami w mięśniu (zwlóknienie, zwapnienie), aparacie stawowym; ruchy bierne niemożliwe do wykonania (etap końcowy nieleczzonej spastyczności, ale także tzw. niedowładu wiotkiego, gdy dochodzi do skrócenia ścięgien)

OCENA NASILENIA SPASTYCZNOŚCI

W ocenie nasilenia spastyczności stosowanych jest wiele zróżnicowanych metod, które umownie dzieli się na: **kliniczne, elektrofizjologiczne, biomechaniczne oraz inne**. Kliniczna ocena nasilenia spastyczności najczęściej opiera się na skalach pomiarowych. Narzędzia te wykorzystywane są w celu: określenia oporu podczas wykonywania ruchu biernego, oceny zakresu ruchu i postawy ciała w spoczynku, a także oceny innych zjawisk towarzyszących spastyczności, np. gwałtownych skurczy [21]. Do oceny napięcia mięśniowego najczęściej przez klinicystów wykorzystywane są **skala Ashwortha (ASH)** oraz **zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)** (Tabela 8), natomiast do samooceny spastyczności przez pacjentów – skala NRS (*Numeric Rating Scale*) [26]. W praktyce klinicznej przyjmuje się, że stopnie nasilenia napięcia mięśniowego, wyrażonego w skali ASH, są zbieżne ze stopniami nasilenia wyrażonego w skali MAS w zakresie wartości ≥ 2 . Ponadto, w badaniu nasilenia innych objawów towarzyszących spastyczności można uwzględnić odruchy ścięgniaste (skala oceny odruchów ścięgniastych), częstość spazmów mięśniowych (skala Penna, skala Snowa), ból (skala wzrokowo-analogowa), siła mięśniowa (test Lovetta, skala *Medical Research Council*) [4].

W badaniu nasilenia spastyczności mają również zastosowanie badania elektrofizjologiczne, jednakże istotnym ograniczeniem ich zastosowania jest czasochłonność, dostępność do odpowiedniego sprzętu oraz przeszkolonego personelu. Podstawowym elementem badań elektrofizjologicznych jest ocena odpowiedzi neurofizjologicznej na zastosowane bodźce elektryczne (ocena fali F, odruch Hoffmana) oraz podczas wykonywania ruchów biernych i czynnych (test wahadła lub elektromiografia) [21, 26]. Z kolei metody biomechaniczne wykorzystywane są do oceny oporu w czasie wykonywania ruchu w stawie (badania manualne lub goniometryczne). Do najczęściej stosowanych technik należy test wahadła Wartenberga, który umożliwia ocenę ruchu wahadłowego w stawie w wybranej płaszczyźnie.

Ocena spastyczności nie powinna ograniczać się jedynie do uzyskania informacji na temat stopnia zaawansowania spastyczności, ale powinna także uwzględniać ocenę funkcjonowania chorego, w tym również jego zdolności do wykonywania codziennych czynności [26]. W zależności od rodzaju schorzenia, a także do celów diagnostycznych, w praktyce stosowane są różnorodne skale do oceny sprawności pacjenta.

Tabela 8.
Opis stopni napięcia mięśniowego wg skali Ashwortha i zmodyfikowanej skali Ashwortha [26]

Punkty	Skala Ashwortha (ASH)	Punkty	Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)
0	Bez większego napięcia mięśniowego	0	Napięcie prawidłowe lub obniżone
1	Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymywanie” 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+	Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia, objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie
2	Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością	2	Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo się poruszać
3	Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania	3	Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania
4	Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście	4	Dotknięta część (części) sztywna w zgięciu i wyproście

2.5. Obraz kliniczny i rokowanie

OBRAZ KLINICZNY

W początkowych stadiach choroby, zwiększone napięcie mięśniowe może być użyteczną cechą dla pacjentów, zwłaszcza gdy pacjent nadal porusza się samodzielnie, pozwala bowiem na zachowanie pozycji pionowej [26]. W pierwszej kolejności zwiększone napięcie mięśniowe może objawiać się skurczami prostowników, w szczególności w nocy lub po przebudzeniu rano. Skurcze mięśni mogą być na tyle silne, że „wyrzucają” pacjentów z wózka inwalidzkiego, a skurcz może trwać przez kilka minut [20]. W miarę postępu choroby, spastyczność zaczyna obejmować mięśnie zginacze, co początkowo obserwowane jest jako nieoczekiwane przewrócenie się pacjenta. Skurcze zginaczy są bardzo bolesne i wymuszają na pacjentach przyjmowanie zgiętej postawy ciała, która może się utrwalić. Z kolei skurcze przywodzicieli skutkują przyciąganiem kończyn w kierunku linii pośrodkowej ciała, co znacząco uniemożliwia wykonywanie ruchów [4].

Nieprawidłowe napięcie mięśniowe wraz z upływem czasu prowadzi do sztywności mięśni i stawów, skracania tkanek miękkich i utrwalonych przykurczy, co początkowo utrudnia, a następnie całkowicie uniemożliwia pacjentowi wykonywanie ruchów celowych. Przekłada się to na szereg ograniczeń czynnościowych, w tym na brak możliwości wykonywania podstawowych czynności związanych z przemieszczaniem się, utrzymywaniem higieny i toaletą, ubieraniem się, a także wykonywaniem pracy (Tabela 9). Ponadto, konsekwencjami wzmożonego napięcia mięśniowego są również ból (ciągły i/lub występujący w trakcie skurczów), zaburzenia czynności pęcherza moczowego (w tym moczenia nocne) i zaburzenia snu (wskutek bólu lub zaburzeń pęcherza) i zmęczenie. Potrzeba leczenia spastyczności wzrasta z postępowaniem choroby, a szczególnie problematyczna jest u pacjentów poruszających się na wózku inwalidzkim. Dodatkowo nasilona spastyczność stwarza problemy natury fizycznej i psychicznej

nie tylko choremu, ale również znacząco utrudnia sprawowanie opieki nad niesamodzielnymi pacjentami [2, 4, 30].

Tabela 9.
Ograniczenia czynnościowe i aktywności spowodowane spastycznością [30]

Ograniczenia czynnościowe	Ograniczenia w aktywności i uczestnictwie
<ul style="list-style-type: none"> • Ból • Zmęczenie • Zaburzenia snu (skrócony czas i obniżona jakość) • Skracanie tkanek miękkich • Przykurcz stawów • Pogorszenie czynności układu krążenia i oddechowego • Zaburzenia pęcherza i jelita • Owrzodzenia odleżynowe • Obniżona samoocena • Trudności w przełykaniu • Zaburzenia funkcji seksualnych • Słaba higiena i/lub uszkodzenia skóry 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewłaściwa pozycja w łóżku lub na wózku inwalidzkim • Upośledzenie chodu lub możliwości obsługi wózka inwalidzkiego • Brak możliwości prowadzenia pojazdów • Utrudnione przemieszczenie się z łóżka, toalety, wanny, pojazdu itd. • Upadki • Utrudniona toaleta • Konieczność wzmożonej pomocy opiekuna • Trudności w jedzeniu • Trudności w ubieraniu • Trudności w pisaniu • Zmniejszona intymność • Niepełnosprawność zawodowa • Izolacja społeczna

ROKOWANIE

Rokowanie w przypadku spastyczności może być bardzo różne w zależności od stanu pacjenta, w tym stopnia ciężkości spastyczności i towarzyszących jej zaburzeń [32]. Przyjmuje się, że najlepszym rokowaniem cechują się pacjenci, u których objawy nie są nasilone i szybko ustępują, natomiast znacznie gorszą prognozą cechują się chorzy, u których przyczyną spastyczności było stwardnienie rozsiane, a zwłaszcza postępujące postacie tej choroby [33, 34]. Dostępne badania ankietowe wskazują, że 75% chorych przeżywa 25 lat, a 50% pacjentów jest w stanie chodzić w okresie 15 lat od rozpoznania [20]. Niemniej jednak, nieodpowiednio leczona spastyczność może prowadzić do znaczącej utraty zakresu ruchu w zajętych stawach, utrwalonych przykurczy, a w skrajnych przypadkach całkowitego unieruchomienia pacjenta w łóżku, co wiąże się z rozwojem odleżyn.

Dostępne dane literaturowe wskazują, że długotrwały bezruch jest wysoce szkodliwy i może potencjalnie prowadzić do dalszych komplikacji w wielu układach ciała. Przede wszystkim może on skutkować atrofią oraz utratą siły i wytrzymałości w układzie mięśniowo-szkieletowym. Osoby leżące w łóżku mogą stracić o 10–15% masy mięśniowej w ciągu 1 tyg., a czas potrzebny do jej odzyskania jest 2–3 razy dłuższy niż czas leżenia w łóżku. Ponadto, w okresach bezczynności ruchowej właściwości tkanki łącznej ścięgien i więzadeł zmieniają się drastycznie i wpływają na właściwości kolagenu i proteoglikanów tkanki miękkiej. Może to prowadzić do zmniejszonego poślizgu ścięgien i więzadeł, powodując przykurcze mięśni i tkanek miękkich, co skutkuje utratą samodzielności pacjenta i koniecznością otrzymywania pomocy przy podstawowych czynnościach, takich jak przemieszczenie się, toaleta, kąpiel czy ubieranie się. Bezruch wywołany spastycznością pogarsza również stan mineralny kości, przyczyniając się do rozwoju osteoporozy [4]. Unieruchomienie spowodowane spastycznością negatywnie wpływa także na stan układu sercowo-naczyniowego i płuc. Okresy długotrwałego bezruchu mogą zwiększać tętno o 1 uderzenie/min co 2 dni, wskutek czego u pacjentów

dochodzi do rozwoju tachykardii i zmniejszonej tolerancji wysiłku. Objętość wyrzutowa i maksymalny pobór tlenu przez serce i mięśnie szkieletowe zmniejszają się już po 2–3 tygodniach braku aktywności ruchowej [4].

Wobec powyższego, niezbędne jest odpowiednie i terminowe leczenie spastyczności w celu zapobieżenia uszkodzeniom układu sercowo-naczyniowego, płucnego i mięśniowo-szkieletowego oraz zachowania stanu mineralnego kości. Stosując odpowiednie leczenie przeciwspastyczne można również uniknąć rozwoju zakrzepicy żył głębokich wtórnej do spastyczności [4].

2.6. Leczenie spastyczności

2.6.1. Dostępne metody leczenia

Celem leczenia spastyczności jest złagodzenie dolegliwości związanych ze spastycznością, poprawy czynnościowej i jakości życia, w szczególności:

- poprawa funkcji (np. chwytnej ręki i/lub chodu),
- zmniejszenie bólu,
- poprawa ułożenia kończyn,
- zapobieganie powstawania trwałych przykurczów,
- poprawienie higieny,
- zwiększenie samodzielności w codziennych czynnościach (ubieranie),
- poprawa mobilności (korzystanie z chodzików, wózków inwalidzkich, środków transportu).

W ramach leczenia spastyczności można wyróżnić **rehabilitację**, **farmakoterapię** (doustne, miejscowe i dokanałowe) oraz **leczenie chirurgiczne** (Tabela 10).

Rehabilitacja

Podstawowym sposobem postępowania w leczeniu spastyczności jest rehabilitacja pacjenta, prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół (neurolog, fizjoterapeuta, psycholog, logopeda) – w zależności od indywidualnych potrzeb i deficytów pacjenta [2]. Najczęściej stosowaną formą rehabilitacji jest fizjoterapia, której celem w pierwszej kolejności jest likwidacja bólu i przywrócenie elastyczności mięśnia, a następnie poprawa jego siły i szybkości skurczu, płynności ruchów oraz właściwej koordynacji z innymi zespołami mięśniowymi, a w konsekwencji – możliwości wykorzystania ruchu w praktyce (np. chodu, utrzymania prawidłowej pozycji ciała, sznurowania butów, posługiwania się sztućcami itd.) [26]. W tym celu stosowane są ćwiczenia i środki ortopedyczne, mające na celu rozciągnięcie mięśni i zwiększenie zakresu ruchu, a także terapia zajęciowa, polegająca na nauce czynności dnia codziennego. W ramach zabiegów fizykalnych, zmniejszających napięcie mięśniowe wykorzystywane są natomiast m.in. elektroterapia, tonoliza, pole magnetyczne o niskiej częstotliwości, laseroterapia, soluks (promieniowanie podczerwone), krioterapia, tangentor (masaż podwodny),

kriozele (ciepłe i zimne). Istotnym elementem rehabilitacji chorych są również ćwiczenia i zajęcia relaksacyjne, w tym choreoterapia, muzykoterapia, hipoterapia, czy gry i zabawy ruchowe, przy czym te ostatnie muszą być dostosowywane do stanu zdrowia chorego i jego preferencji. Konieczna jest również odpowiednia edukacja pacjentów, w tym m.in. obsługi wózka inwalidzkiego czy środków zaopatrzenia ortopedycznego, profilaktyki odleżyn oraz pielęgnacji ciała [35].

Farmakoterapia

W przypadku, gdy rehabilitacja pacjentów nie jest wystarczająca wdraża się leczenie farmakologiczne. W pierwszej kolejności stosowane są doustne leki przeciwspastyczne (miorelaksujące), takie jak np. baklofen, dantrolen, tyzanidyna, gabapentyna, benzodiazepiny (klonazepam, diazepam) lub pochodne kannabinoidów. Należy jednak zwrócić uwagę, że większość z ww. leków obarczona jest podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (senność, osłabienie, zmęczenie, inne zaburzenia poznawcze, utrudniające codzienne funkcjonowanie, uzależnienie) [2, 4, 7]. W celu uniknięcia ww. powikłań u pacjentów ze spastycznością ograniczoną do wybranych grup mięśniowych (spastyczność ogniskowa) możliwe jest zastosowanie zamiast doustnych leków przeciwspastycznych – miejscowej chemicznej denerwacji. Zabiegi te polegają na wstrzyknięciu BTX-A lub fenolu w objęte spastycznością mięśnie. Mimo, że chemiczna denerwacja z wykorzystaniem fenolu jest stosunkowo tania, szybka i efektywna, obecnie terapia ta wykorzystywana w praktyce jest bardzo rzadko, z uwagi na ryzyko neuropatii obwodowej (parestezje, dysestezje) i bólu w przypadku uszkodzenia włókien czuciowych, jak również ze względu na ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego oraz martwicy mięśnia [4]. U pacjentów z bardzo nasiloną spastycznością, nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie, możliwa jest kwalifikacja do wszczepienia w powłoki brzuszne pompy baklofenowej, co umożliwi podawanie leku wprost w przestrzeń podpajęczynówkową, dzięki czemu można podawać niższe, a skuteczne terapeutycznie dawki leku [26]. Metoda ta jednak jest obarczona ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zagrażających życiu, takich drgawki, trudności w oddychaniu, zaburzenia poznawcze, nadmierne obniżenie napięcia mięśni, zaburzeni mikcji, uszkodzenie worka oponowego oraz powikłania postimplantacyjne jak krwotoki, czy infekcje [7, 36].

Leczenie chirurgiczne

U pacjentów w najcięższych stadiach spastyczności, u których zawiodły wszystkie ww. metody leczenia oraz u których brak jest możliwości wykonania jakiegokolwiek ruchu aktywnego, możliwe jest rozważenie leczenia chirurgicznego. Teoretycznie zabiegi chirurgiczne w celu zmniejszenia spastyczności można przeprowadzać zarówno na poziomie mózgu, rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych i mięśni (Tabela 10) w zależności od obrazu klinicznego spastyczności, jednak w praktyce wykonywane są one nadzwyczaj rzadko [4, 7, 29].

Tabela 10.
Podsumowanie metod leczenia spastyczności [4, 7, 29, 35]

Rodzaj terapii	Przykłady	Uwagi
Rehabilitacja	<ul style="list-style-type: none"> • Fizjoterapia (kinezyterapia, fizykoterapia) • Terapia zajęciowa • Ortezy / środki ortopedyczne • TENS • Terapia mowy • Terapia termiczna • Psychoterapia • Edukacja pacjenta 	Rodzaj terapii dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta.
Farmakoterapia	<p>Doustna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baklofen • Dantrolen • Tyzanidyna • Gabapentyna • Nab ksamol • Klonazepam • Diazepam <p>Miejscowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • BTX-A • Fenol • Alkohol <p>Dokanalowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pompa baklofenowa 	<p>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, utrudniających codzienne funkcjonowanie w przypadku niektórych leków.</p> <p>Chemiczna denerwacja fenolem i alkoholem rzadko stosowana, z uwagi na ryzyko neuropatii obwodowej, obrzęku obwodowego i martwicy mięśni.</p> <p>Po niepowodzeniu metod konwencjonalnych leczenia spastyczności.</p>
Leczenie chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Rizotomia tylna • Tenotomia • Mielotomia • Neurotomia nerwu zasłonowego • Griseotomia • Kordektomia 	Wyłącznie w najcięższych przypadkach spastyczności, gdy brak czynnego ruchu u pacjenta.

TENS – przezskórna elektryczna stymulacja nerwów (*transcutaneous electrical nerve stimulation*)

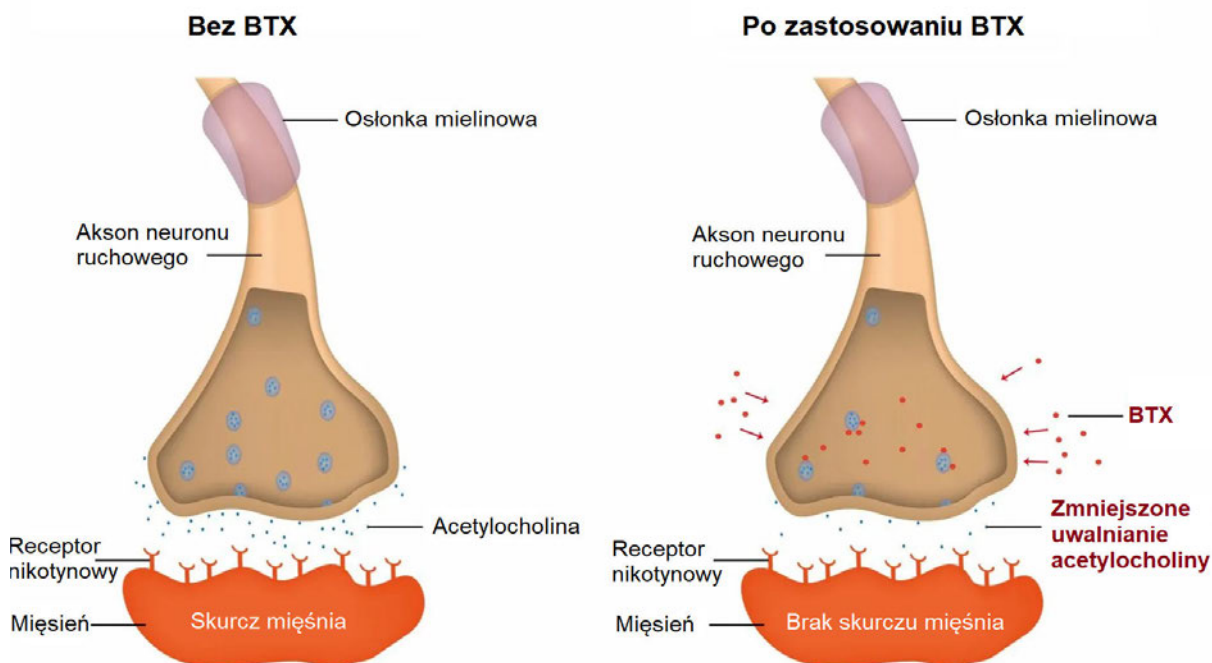
2.6.2. Toksyna botulinowa typu A

Toksyna botulinowa to neurotoksyna egzogenna wytwarzana przez bakterie z rodzaju *Clostridium*. Obecnie znanych jest 7 serotypów toksyny (A do G), spośród których najlepiej poznaną i posiadającą najszersze zastosowanie w medycynie od ponad 20 lat ma typ A [37, 38]. W odniesieniu do spastyczności, pierwotnie większość preparatów zawierających BTX-A została zarejestrowana we wskazaniu obejmującym poudarową spastyczność kończyn górnych, a następnie wskazania rozszerzono o spastyczność poudarową kończyn dolnych. Zawężenie wskazania do etiologii poudarowej wynikało jedynie z liczby i rodzaju badań przeprowadzonych do momentu rejestracji ww. leków, a nie rzeczywistej skuteczności toksyny w leczeniu spastyczności ogniskowej [38]. Obecnie produkt leczniczy Dysport® posiada rejestrację w spastyczności ogniskowej kończyn niezależnie od etiologii tego schorzenia [19]. Skuteczność BTX-A w terapii spastyczności (niezależnie od jej etiologii) potwierdzają także opinie klinicystów [18, 38].

Skuteczność działania BTX-A niezależnie od etiologii wynika z jej mechanizmu działania i bezpośredniego oddziaływania w obrębie tkanki mięśniowej. W wyniku wstrzyknięcia BTX-A do objętego spastycznością mięśnia dochodzi do blokady transmisji nerwowo-mięśniowej poprzez zablokowanie uwalniania acetylocholino na zakończeniach synaptycznych, co w konsekwencji prowadzi

do braku skurczu mięśnia i zmniejszenia jego napięcia (Rysunek 1) [4, 19]. Czas działania BTX-A wynosi około 12 tygodni, co stanowi dogodne okno terapeutyczne dla intensywnej fizjoterapii, która staje się możliwa tylko dzięki iniekcji BTX-A [38]. Zaletami stosowania BTX-A jest jej bardzo dobra tolerancja przez pacjentów i brak obserwowanych w trakcie terapii doustnymi lekami przeciwspastycznymi działań niepożądanych takich jak senność, zmęczenie czy deficyty poznawcze [4].

Rysunek 1.
Mechanizm działania BTX-A w leczeniu spastyczności [39]



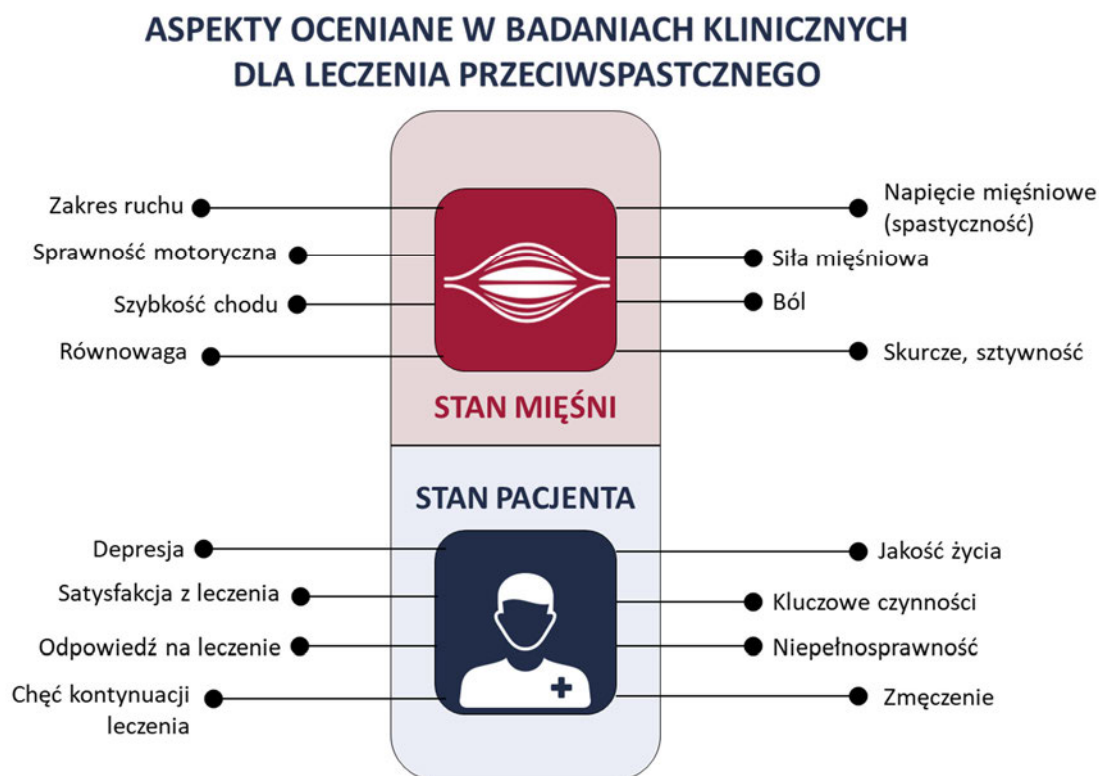
2.6.3. Ocena skuteczności leczenia

Ocena skuteczności leczenia jest wielowymiarowa i można podzielić ją ze względu na perspektywę na: ocenę stanu mięśni i stanu pacjenta (Rysunek 2). Ewaluacja stanu mięśni polega przede wszystkim na ocenie zmiany stopnia napięcia mięśniowego za pomocą ustandaryzowanych skal, takich jak skala Ashwortha lub jej modyfikacje (Rozdz. 2.4) lub z wykorzystaniem innych narzędzi opartych np. o zakres wykonywanego ruchu lub subiektywną ocenę badacza lub pacjenta w zakresie napięcia, skurczów i sztywności mięśniowej [4]. W badaniach klinicznych dedykowanych spastyczności często uwzględniane są również inne aspekty związane z funkcjonowaniem mięśni, tj. zakres siły (np. z wykorzystaniem skali MRC – *Medical Research Council* lub narzędzia QMA – *Quantitative Muscle Assessment*), zakres ruchu (np. pomiar z wykorzystaniem goniometru), sprawność motoryczna (np. szybkość komfortowego chodu w teście 10MWT – *10-meters walking test*) oraz równowaga (np. skala BBG – *Berg Balance Scale*) [4, 40]. W projektach badań zwraca się również uwagę na pomiar nasilenia bólu w objętej spastycznością kończynie. Do oceny bólu wykorzystywane są również ogólne i zwalidowane narzędzia (np. BPI, *Brief Pain Inventory*) lub własne skale badaczy o charakterze opisowym lub numerycznym [4, 17, 41, 42].

W odniesieniu do perspektywy pacjenta, istotną kwestią dla ogólnej oceny skuteczności leczenia przeciwspastycznego jest pomiar sprawności ogólnego funkcjonowania pacjenta (np. skala DAS – *Disability Assessment Scale*) oraz możliwości wykonywania przez niego codziennych czynności, w tym np. wykonywania zabiegów higienicznych, ubierania się czy przemieszczania [4, 43]. Ponadto w badaniach oceniana jest także jakość życia według standardowych kwestionariuszy (np. EQ-5D, SF-36), która może uwzględniać również aspekty psychiczne, takie jak zmęczenie (np. skala MFIS – *Modified Assessment Impact Scale*) czy depresja z powodu niesprawności (np. narzędzie BDI – *Beck Depression Inventory*) [4, 17, 42]. Często w badaniach pojawia się także ogólna ocena odpowiedzi na leczenie, czy to o charakterze kategoriowym (poprawa lub brak poprawy), czy też na skalach mierzących satysfakcję z leczenia (np. PGIC – *Patient's Global Impression of Change*), a także chęć kontynuowania leczenia [15, 41, 42].

Rysunek 2.

Aspekty oceniane w badaniach klinicznych dla oceny skuteczności leczenia przeciwspastycznego



3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej i stronach internetowych towarzystw i organizacji, zajmujących się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej w zakresie ogólnych zasad leczenia spastyczności zidentyfikowano łącznie 8 dokumentów, opublikowanych w latach 2009–2018 (Tabela 11). Jeden spośród odnalezionych dokumentów zawierał wytyczne polskie, które w całości zostały poświęcone leczeniu spastyczności za pomocą toksyny botulinowej typu A (IGE/PTN 2018). W poniższym opisie w szczególności skupiono się na zaleceniach dotyczących leczenia spastyczności ogniskowej, natomiast rekomendacje dla spastyczności segmentalnej i uogólnionej przedstawiono w sposób skrótowy.

Tabela 11.
Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu spastyczności kończyn

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok	Ref.
Polskie wytyczne			
IGE/PTN (Interdyscyplinarna Grupa Ekspertów/ Polskie Towarzystwo Neurologiczne)	Rekomendacje dotyczące leczenia spastyczności BTX-A	2018	[44]
IGE (Interdyscyplinarna Grupa Ekspertów)	Rekomendacje dotyczące leczenia spastyczności o różnej etiologii BTX-A	2023	[45]
Wytyczne zagraniczne			
IAB (Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders)	Konsensus w sprawie leczenia spastyczności i dystonii BTX-A	2021	[46]
IWG (International Working Group)	Przegląd systematyczny wytycznych z konsensem dotyczącym postępowania w spastyczności u dzieci i dorosłych	2022	[47]
EEC (European Expert Consensus)	Konsensus dotyczący wyboru pomiędzy stosowaniem BTX-A pompą baklofenową u pacjentów ze spastycznością	2022	[48]
RCP (Royal College of Physicians)	Wytyczne dotyczące leczenia spastyczności BTX-A	2018	[8]
AAN (American Academy of Neurology)	Wytyczne dotyczące leczenia spastyczności i innych schorzeń BTX-A	2018	[49]
EC (European Consensus)	Konsensus dotyczący leczenia spastyczności BTX-A	2009	[50]
ICS (International Consensus Statement)	Konsensus dotyczący leczenia zaburzeń neurologicznych BTX-A	2010	[51]

OGÓLNE ZASADY I CELE LECZENIA SPASTYCZNOŚCI

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (RCP 2018) przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest indywidualna ocena spastyczności, w tym w szczególności konieczne jest ustalenie czy spastyczność ma charakter szkodliwy, a więc czy prowadzi do zaburzeń funkcjonowania lub deformacji mięśniowo-szkieletowych. W przypadku spastyczności o charakterze szkodliwym konieczne jest wdrożenie leczenia, natomiast w przypadku spastyczności o charakterze korzystnym (np. u pacjentów z niedowładem kończyn dolnych spastyczność może umożliwiać przyjęcie pozycji stojącej i chód) nie zaleca się prowadzenia terapii. Ocena zasadności wdrożenia leczenia spastyczności zalecana jest

podczas każdej wizyty lekarskiej, co wynika z faktu, że schorzenie to ulega zmianom wraz z upływem czasu, a także wraz z postępem choroby podstawowej i pod wpływem czynników zewnętrznych.

Cel terapii spastyczności należy ustalić indywidualnie, przy czym zaleca się, aby był on ukierunkowany na:

- usprawnienie upośledzonych funkcji motorycznych,
- zmniejszenie bólu związanego ze spastycznością,
- ułatwienie rehabilitacji i stosowania środków zaopatrzenia ortopedycznego,
- zapobieganie rozwojowi powikłań, np. trwałych przykurczów i owrzodzeń lub
- poprawę jakości życia (RCP 2018, IWG 2022).

Leczenie spastyczności jest postępowaniem kompleksowym (powinno być prowadzone przez multidyscyplinarny zespół specjalistów) i niezależnym od etiologii spastyczności. W pierwszej kolejności terapia obejmuje eliminację czynników nasilających spastyczność (infekcje układu oddechowego, infekcje układu moczowo-płciowego, zaparcia, ból, owrzodzenia, itd.) oraz nefarmakologiczne postępowanie wielodyscyplinarne (w tym m.in. edukację pacjentów i opiekunów, fizjoterapię i terapię zajęciową, ortotykę i zaopatrzenie ortopedyczne) (RCP 2018, IWG 2022). Wśród elementów postępowania fizjoterapeutycznego można wyróżnić ćwiczenia zadaniowe i trening siłowy, jeżeli celem leczenia jest poprawa w zakresie chodzenia lub sprawności kończyny górnej. Z kolei w przypadku celów związanych z utrzymaniem higieny i integralności skóry, częściej zalecane przez wytyczne są krótkoterminowe szynowanie, rozciąganie i gipsowanie kończyny (IWG 2022). Brak skuteczności wielodyscyplinarnego postępowania nefarmakologicznego stanowi podstawę do rozważenia zasadności postępowania farmakologicznego. Wybór odpowiedniej farmakoterapii powinien zostać poprzedzony dokładną oceną stanu chorego, stopnia nasilenia spastyczności, chorób współistniejących oraz stosowanych leków. Szczególnie istotnym elementem powyższej oceny jest także ustalenie charakteru spastyczności – czy jest ona uogólniona (obejmuje większość grup mięśniowych) czy ogniskowa lub segmentalna (ograniczona do wybranych grup mięśniowych) (RCP 2018) (Rysunek 3).

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE SPASTYCZNOŚCI UOGÓLNIONEJ

W przypadku spastyczności uogólnionej terapię rozpoczyna się od doustnych leków miorelaksacyjnych, przy czym dobór konkretnego leku powinien być zindywidualizowany, z uwagi na odmienne profile działania oraz różne przeciwwskazania dla dostępnych środków (RCP 2018). Leczenie rozpoczyna się od monoterapii, a w przypadku braku skuteczności stosuje się terapię skojarzoną. Wśród doustnych leków zastosowanie znajdują baklofen (podawany doustnie), tyzanidyna, gabapentyna, kanabioidy i in. (RCP 2018). U pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych należy rozważyć leczenie baklofenem podawanym dokanałowo, tj. za pomocą pompy baklofenowej (RCP 2018). U pacjentów z ciężką spastycznością, nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne można rozważyć zabiegi chirurgiczne (IWG 2022).

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE SPASTYCZNOŚCI OGNISKOWEJ

W przypadku spastyczności ogniskowej zalecane jest stosowanie terapii miejscowej w postaci iniekcji z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (IGE/PTN 2018, IGE 2023, IGE 2010, EC 2009, RCP 2018, AAN 2016), niezależnie od rodzaju kończyny i etiologii spastyczności. Jak wskazują bowiem eksperci, choć udary mózgu są najczęstszym wskazaniem do zastosowania BTX-A, to inne schorzenia przebiegające ze wzmożonym napięciem mięśniowym (np. urazowe uszkodzenia mózgu i rdzenia kręgowego, stwardnienie rozsiane, wrodzone paraplegie spastyczne) również stanowią istotny problem lekarzy zajmujących się spastycznością (IGE 2023). Dodatkowo klinicyści podkreślają, iż istota zjawiska spastyczności pozostaje taka sama, pomimo różnych etiologii i miejsca uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a leczenie z wykorzystaniem BTX-A pozwala na zmniejszenie spastyczności, poprawę w zakresie wykonywania czynności dnia codziennego, zmniejszenie bólu przy bardzo dobrej tolerancji leku (IGE 2023).

Schemat iniekcji i dawkowania toksyny botulinowej należy dostosowywać indywidualnie do każdego pacjenta, z uwzględnieniem lokalizacji i nasilenia spastyczności (EC 2009, ITP 2021). Wyższe dawki BTX-A osiąga się zwykle poprzez zwiększenie liczby ostrzykiwanych mięśni, zamiast podawania zbyt dużych dawek BTX-A do indywidualnego mięśnia. Wytyczne (IAB 2021) zwracają również uwagę, że na maksymalną łączną dawkę BTX-A ma również wpływ rozcieńczenie preparatu. Zgodnie z wytycznymi, przed podaniem konieczne jest bowiem rozcieńczenie BTX-A w 0,9% roztworze soli fizjologicznej. Preferowana przez wytyczne objętość podania wynosi 0,5 ml na iniekcję (IAB 2021).

Lokalizacja odpowiedniego miejsca iniekcji BTX-A może odbywać się pod kontrolą elektromiograficzną z/bez stymulacji elektrycznej, ultrasonograficzną lub palpacyjną, pod warunkiem aktywacji mięśnia (IAB 2021). Brak jest preferowanego przez wytyczne rodzaju BTX-A, przy czym do najczęściej wymienianych preparatów należą Dysport®, Botox® i Xeomin®. Klasycznie zaleca się, aby iniekcje BTX-A odbywały się nie częściej niż co 12 tyg., natomiast w przypadku produktu leczniczego Xeomin® możliwe jest bezpieczne skrócenie interwału pomiędzy iniekcjami do 6 tyg. (IAB 2021).

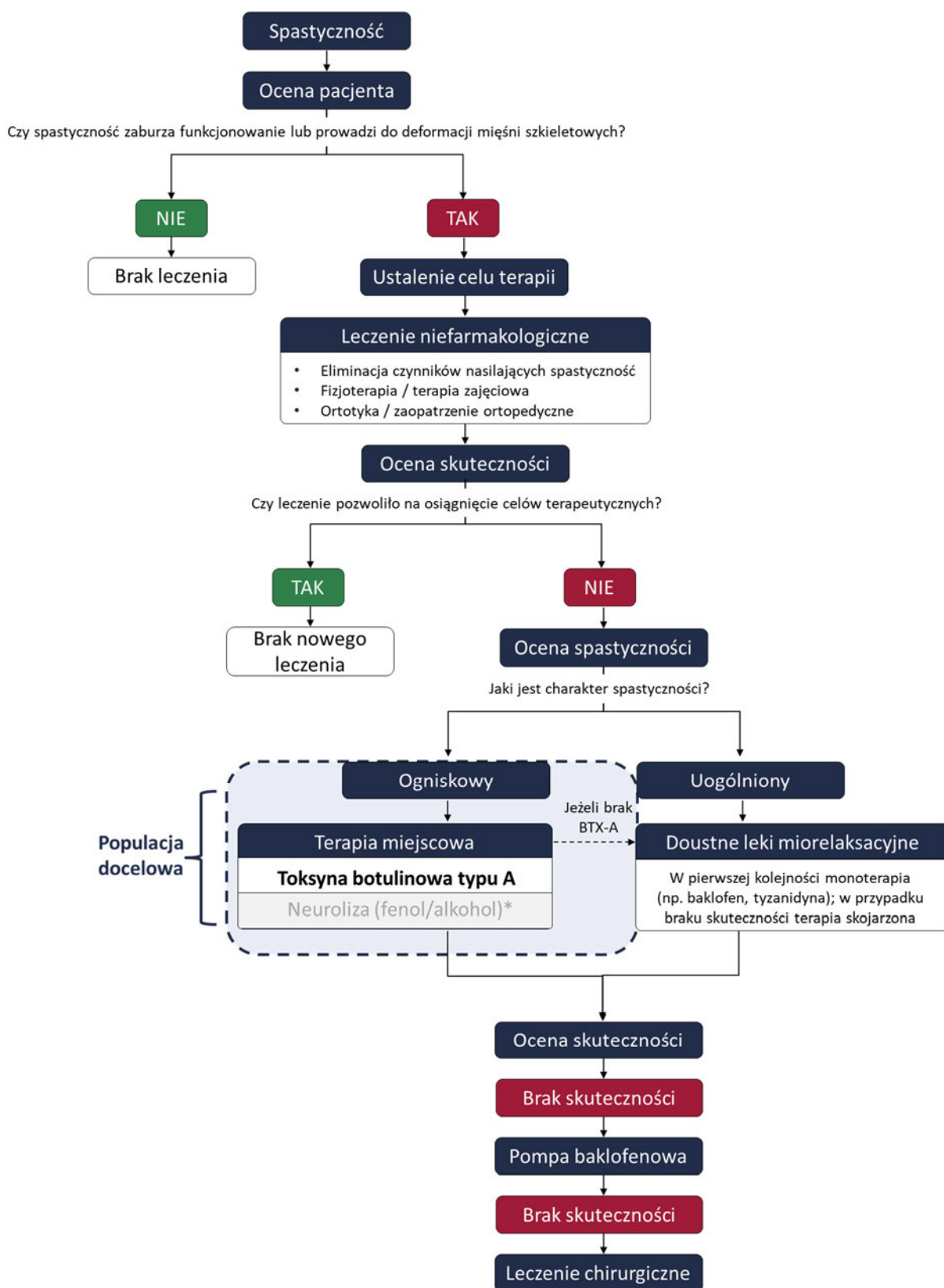
Zaleca się aby podawanie toksyny botulinowej wykonywali lekarze z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w zakresie terapii tą substancją (IGE/PTN 2018, RCP 2018). Iniekcja toksyną botulinową typu A powinna stanowić element dopełniający proces rehabilitacji, prowadzonej przez wielodyscyplinarny zespół (IGE/PTN 2018, IGE 2010, EGE 2009, IWG 2022, RCP 2018), której zakres powinien być ustalany indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia spastyczności (IGE/PTN 2018), w zależności od indywidualnych celów do osiągnięcia (IWG 2022). Obecnie nie został ustalony jeden obowiązujący schemat postępowania usprawniającego (IGE/PTN 2018).

Tylko w jednych odnalezionych wytycznych (RCP 2018) jako alternatywę dla iniekcji BTX-A u niektórych pacjentów (np. u których zasadne jest podanie w nerwy ruchowe – piszczelowy tylny i zaskonowy kończyny dolnej) wymieniono fenol (6% roztwór wodny). Należy jednak zauważyć, iż zalecenia te nie były poparte żadnymi dowodami naukowymi o wysokiej wiarygodności. Ponadto w praktyce terapia ta wykonywana jest nadzwyczaj rzadko, ze względu na ryzyko ciężkich powikłań (Rozdz. 2.6.1).

U pacjentów ze spastycznością ogniskową zasadniczo nie stosuje się również terapii z wykorzystaniem pompy baklofenowej. Według najnowszych wytycznych europejskich (ECC 2022), pacjenci kwalifikujący się do leczenia BTX-A i pompą baklofenową stanowią dwie odrębne populacje: BTX-A preferowana jest u pacjentów ze spastycznością ogniskową, wielogniskową i segmentalną, natomiast pompa baklofenowa u pacjentów ze spastycznością multi-segmentalną lub uogólnioną, po niepowodzeniu doustnych leków przeciwspastycznych. Zgodnie z wytycznymi ECC 2022, u pacjentów ze spastycznością ogniskową można rozważyć pompę baklofenową jedynie w sytuacji braku osiągnięcia celów terapeutycznych za pomocą BTX-A.

Podsumowując, w ramach analizy problemu decyzyjnego, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji, tj. toksyny botulinowej typu A (Dysport®) powinny być rozważane inne preparaty toksyny botulinowej typu A (np. Botox®, Xeomin®), fenol, rehabilitacja oraz doustne leki przeciwspastyczne. Pompa baklofenowa i leczenie chirurgiczne zarezerwowane są dla pacjentów ze spastycznością uogólnioną oraz po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, zatem nie będą one rozważane jako komparatory dla BTX-A.

Rysunek 3.
Uproszczony algorytm postępowania w spastyczności



* Zabiegi neurolizy obwodowej nie są zasadniczo wykonywane, ze względu na ryzyko powikłań.

4. Aktualna praktyka kliniczna

Obecnie brak jest danych literaturowych dotyczących aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w leczeniu spastyczności ogniskowej o etiologii nieudarowej. Mając jednak na uwadze fakt, iż leczenie objawowe w spastyczności nie zależy od jej przyczyny uznano, że dane dotyczące terapii w spastyczności u pacjentów po udarze będą reprezentatywne również dla pacjentów nieudarowych. Wobec powyższego w opisie aktualnej praktyki klinicznej wykorzystano stanowiska polskich ekspertów klinicznych, przedstawione w analizach weryfikacyjnych raportów HTA dla produktów leczniczych, ubiegających się o refundację w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn w wyniku udaru (Dysport®, Botox®, Xeomin®) oraz ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (Sativex®) (Tabela 12) [52–56].

Zgodnie z przedstawionymi w dokumentach opiniami ekspertów, u polskich pacjentów ze spastycznością ogniskową w sytuacji braku refundacji BTX-A stosuje się przede wszystkim **rehabilitację oraz doustne leki przeciwspastyczne, z podkreśleniem wysokiej indywidualizacji leczenia**. Według ekspertów, spośród różnych rodzajów rehabilitacji, w spastyczności zastosowanie mogą mieć: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacja, hydroterapia, terapia zajęciowa, terapia ułożeniowa, masaż, tonoliza, krioterapia lokalna parami azotu oraz opieka pielęgniarska. Z kolei w obrębie doustnych leków przeciwspastycznych klinicyści wymieniali: baklofen, tolperyzon, dantrolen, tizanidynę, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam, gabapentynę. Jednocześnie eksperci podkreślali niską skuteczność farmakoterapii doustnej i stosunkowo częste działania niepożądane oraz ograniczoną możliwość porównania każdego leku ze stosowaniem BTX-A, ze względu na odmienne wskazania [53].

W starszych dokumentach (lata 2013–2014), część ekspertów wymieniała również, że u polskich pacjentów ze spastycznością stosowano również denerwację z alkoholem lub fenolem, pompę baklofenową oraz leczenie chirurgiczne. Wydaje się jednak, iż terapie te były wymieniane przez ankietowanych jako wszystkie możliwe opcje zalecane przez ówczesne wytyczne praktyki klinicznej, bez dostosowania wyboru terapii do rzeczywistego algorytmu postępowania, uzależnionego od lokalizacji i nasilenia spastyczności oraz wcześniejszych metod leczenia. Jak wskazywali bowiem inni eksperci, użyteczność ww. metod w praktyce jest istotnie ograniczona. Chemiczna denerwacja z wykorzystaniem alkoholu lub fenolu wykonywana jest w praktyce bardzo rzadko lub wręcz niewykonywana i przeciwwskazana, ze względu na wysokie ryzyko martwicy mięśni oraz bólu z dysestyzjami [54]. Powyższe założenie potwierdzają nowsze analizy weryfikacyjne (lata 2016–2017), w ramach których eksperci nie wskazywali, aby alkohol czy fenol były wykorzystywane w praktyce. Leczenie z użyciem pompy baklofenowej ograniczone jest natomiast do bardzo wąskiej i wyselekcjonowanej grupy pacjentów po udarze pnia mózgu z ciężką spastycznością uogólnioną [52, 54, 55]. Z kolei leczenie chirurgiczne, jak wiadomo z analizy wytycznych (Rozdz. 3), ogranicza się do pacjentów, u których wszystkie poprzednie metody zawiodły.

Eksperti potwierdzili również, iż BTX-A w spastyczności ogniskowej nie będzie całkowicie zastępowała żadnego konkretnego leczenia, jedynie częściowo doustną farmakoterapię i rehabilitację, gdyż terapia ta będzie stosowana uzupełniająco do dotychczasowego leczenia podtrzymującego. **Wobec powyższego, za aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu spastyczności ogniskowej należy uznać najlepsze leczenie standardowe, tj. rehabilitację z/bez doustnych leków przeciwspastycznych.**

Tabela 12.
Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w oparciu o opinie ekspertów przedstawione w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla leczenia spastyczności

Nr raportu AOTMiT [ref.]	Wnioskowany produkt leczniczy	Kończyna (etiologia spastyczności)	Ekspert	Aktualna praktyka kliniczna					Technologia zastępowana przez wnioskowaną
				Rehabilitacja ^a	Doustne leki przeciwspastyczne ^b	Alkohol/fenol	Pompa baklofenowa	Leczenie chirurgiczne ^c	
OT.4331.2.2017 [52]	Dysport®	Dolna (udar)	1	-	TAK	-	TAK (ograniczone) ^d	-	Doustne leki przeciwspastyczne
OT.4351.18.2016 [53]	Botox®	Dolna (udar)	1	TAK	TAK	-	-	-	Doustne leki przeciwspastyczne, rehabilitacja
			2	-	TAK	-	-	-	Brak
OT.4351.13.2014 [54]	Xeomin®	Górna (udar)	1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Brak ⁱ
			2	-	TAK	NIE ^e	TAK/NIE ^f	-	Doustne leki przeciwspastyczne ^j
			3	TAK	-	-	-	-	Fizjoterapia, rehabilitacja
			4	TAK	-	-	-	-	Brak ⁱ
			5	TAK	TAK	-	TAK	-	Doustne leki przeciwspastyczne
			6	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Brak ⁱ
OT.4351.39.2014 [55]	Sativex®	Górna, dolna (stwardnienie rozsiane)	1	-	-	-	-	-	Brak
			2	-	TAK	TAK (ograniczone) ^g	TAK (ograniczone) ^h	-	BTX-A, pompa baklofenowa ^k
DS.4351.6.2013 [56]	Dysport®	Górna (udar)	1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Brak ⁱ
			2	TAK	TAK	-	-	-	Brak ^l
			3	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Brak ⁱ

a) Wśród wymienianych przez ekspertów rodzajów rehabilitacji znajdowały się: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia, terapia zajęciowa, terapia ułożeniowa, masaż, tonaliza, krioterapia lokalna parami azotu, opieka pielęgniarstwa.

b) Wśród wymienianych przez ekspertów rodzajów doustnych leków przeciwspastycznych znajdowały się: baklofen, tolperyzon, dantrolen, tizanidyna, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam, gabapentyna.

c) Wśród wymienianych przez ekspertów zabiegów znajdowały się: tendotomia, rizotomia, drezotomia. Elektrostimulacja neurochirurgiczna na poziomie rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu.

d) Terapia dopuszczalna tylko w bardzo wyselekcjonowanej grupie pacjentów po udarze pnia mózgu.

e) Niestosowane w Polsce, związane z ryzykiem martwicy mięśni i bólu z dysestezjami.

f) Ograniczeniem stosowania wysoka cena oraz, że dotyczy innego wskazania niż spastyczność ogniskowa, tj. ciężkiej uogólnionej spastyczności.

g) Stosowane bardzo rzadko, ze względu na uszkodzenie struktur nerwowych.

h) Stosowane bardzo rzadko, jedynie u 1% leczonych lekami przeciwspastycznymi.

i) Wnioskowana technologia jako uzupełnienie dotychczasowych metod.

j) Jedynie u wybranych chorych.

k) Jedynie dla pacjentów z uogólnioną lub segmentalną spastycznością.

l) Jako uzupełnienie rehabilitacji i terapii doustnej.

5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

5.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny

Obecnie żaden preparat zawierający BTX-A nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych z ogniskową spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej [57].

Refundacji podlega natomiast chemiczna denerwacja z wykorzystaniem fenolu w ramach procedury „Zniszczenie nerwów czaszkowych lub obwodowych przez wstrzyknięcie czynnika neurolytycznego (ICD-9: 04.21)”, rehabilitacja oraz wybrane doustne leki przeciwspastyczne (np. tyzanidyna) (Tabela 13) [57, 58].

Tabela 13.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w leczeniu spastyczności ogniskowej [57–60]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w spastyczności u dorosłych	Postać / dawka preparatu	KD	Refundacja*		
					TAK/NIE	PO	
Chemiczna denerwacja							
Toksyna botulinowa typu A	Botox®	<ul style="list-style-type: none"> Ogniskowa spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze 	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 100 j., 200 j.	Rp	NIE ^a	100%	
	Dysport®	• Spastyczność ogniskowa kończyn dorosłych: kończyna górna, kończyna dolna	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 300 j., 500 j.				
	Xeomin®	• Objawowe leczenie spastyczności kończyny górnej	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 50 j., 100 j., 200 j.				
	Vistabel®	Brak	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 4 j./0,1 ml				
	Azzalure®	Brak	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 125 j.				
	Bocouture®	Brak	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 50 j., 100 j.				
	Nuceiva®	Brak	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 50 j. 100 j.	Rpz	NIE	100%	
	Vistabel®	Brak	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 4 j. Allergan/0,1 ml	Rp	NIE	100%	
	Neurobloc®	Brak	Roztwór do wstrzykiwań / 5000 j.m./ml	Rpz	NIE	100%	
	Letybo®	Brak	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 50 j.	Rp	NIE	100%	
Alluzience®	Brak	Roztwór do wstrzykiwań / 200 j. Speywood/ml	Rp	NIE	100%		
Alkohol / fenol	brak ^b	nd	nd	nd	TAK ^c	bezpłatnie	
Najlepsza terapia standardowa (BSC)							
Rehabilitacja	nd	nd	nd	nd	TAK ^d	bezpłatnie	
Doustne leki przeciwspastyczne	Tizanidyna	• Zwiększone napięcie w chorobach neurologicznych	Sirdalud	Tabletki / 4 mg	Rp	NIE	100%
			Sirdalud MR	Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde / 6 mg	Rp	TAK ^e	30%
		• Spastyczność związana ze stwardnieniem rozsianym, urazem lub chorobach rdzenia kręgowego	Tizanor	Tabletki / 4 mg	Rp	NIE	100%
				Tabletki / 2 mg			
	Tizagelan	• Spastyczność spowodowana zaburzeniami neurologicznymi	Tabletki / 2 mg, 4 mg	Rp	NIE	100%	

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w spastyczności u dorosłych	Postać / dawka preparatu	KD	Refundacja*		
					TAK/NIE	PO	
Baklofen	Baclofen Polpharma	• Stany spastyczne występujące w przebiegu stwardnienia rozsianego, innych uszkodzeń rdzenia kręgowego, udarów naczyniowych mózgu, porażenia mózgowego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, urazów głowy	Tabletki / 10 mg, 25 mg	Rp	NIE	100%	
	Gabacol	Brak	Kapsułki twarde / 100 mg, 300 mg, 400 mg	Rp	NIE	100%	
Gabapentyna	Gabagamma	Brak	Kapsułki twarde / 100 mg, 300 mg, 400 mg	Rp	NIE	100%	
	Gabapentin Aurovitas	Brak	Tabletki powlekane / 600 mg, 800 mg	Rp	NIE	100%	
	Gabapentin Teva	Brak	Kapsułki twarde / 100 mg, 300 mg, 400 mg	Rp	NIE	100%	
	Epigepant	Brak	Kapsułki twarde / 300 mg		Rp	NIE	100%
			Tabletki powlekane / 600 mg, 800 mg				
	Gabapentin Bijon	Brak	Kapsułki twarde / 100 mg, 300 mg		Rp	NIE	100%
			Tabletki powlekane / 600 mg, 800 mg				
	Neurontin	Brak	Kapsułki twarde / 100 mg, 300 mg, 400 mg		Rp	NIE	100%
			Tabletki powlekane / 600 mg, 800 mg				
Sympleptic	Brak	Kapsułki twarde / 100 mg, 300 mg		Rp	NIE	100%	
Kannabioidy	Sativex	• Objawy spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których brak jest odpowiedzi na inne produkty łagodzące spastyczność (...)	Aerozol do stosowania w jamie ustnej / 27 mg + 25 mg/ml	Rpw	NIE	100%	
	Epidyolex	Brak	Roztwór doustny / 100 mg/ml	Rpz	NIE	100%	
Inne^f	różne		różne		NIE	100%	

KD – kategoria dostępności; PO – poziom odpłatności

a) Produkty lecznicze Dysport®, Botox® i Xeomin® są finansowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze w ramach programu lekowego B.57.

b) Obecnie na rynku dostępny jest tylko jeden preparat złożony zawierający w składzie fenol (Pigmentum Castellani), przeznaczony do leczenia powierzchownych grzybic i bakteryjnych zakażeń skóry.

c) Koszyk świadczeń gwarantowanych realizowanych jako procedura „Zniszczenie nerwów czaszkowych lub obwodowych przez wstrzyknięcie czynnika neurolytycznego (ICD-9: 04.21)” w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (załącznik 3) i leczenia szpitalnego (załącznik 1).

d) W ramach koszyka świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej.

e) Refundacja jedynie w stwardnieniu rozsianym.

f) Np. diazepam, karbazepam, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, tetrazepam, tolperyzon, dantrolen (ostatnie 2 niezarejestrowane w Polsce).

5.2. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk agencji HTA w odniesieniu do zasadności finansowania terapii toksyną botulinową typu A w populacji docelowej przeszukano strony internetowe agencji działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 dokumentów, w których zawarto rekomendacje odnośnie do finansowania ze środków publicznych preparatu Dysport® w populacji pacjentów ze spastycznością nieudarową lub niezależną od jej etiologii. Pozytywne rekomendacje zostały wydane przez agencję HTA w Kanadzie (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS), z kolei dwie negatywne rekomendacje wydała szkocka agencja HTA (SMC). Dwie agencje HTA (AOTMiT, NICE) nie oceniały zasadności finansowania preparatu Dysport® w populacji docelowej. Podsumowanie rekomendacji finansowych wraz ze szczegółami przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Dysport®

Agencja [Ref.]	Rok	Rek.	Szczegóły
AOTMiT	BR	BR	Nie dotyczy
NICE	BR	BR	Nie dotyczy
CADTH [61]	2017	R	W październiku 2017 r. CADTH wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania preparatu Dysport® w leczeniu spastyczności kończyn górnych u dorosłych, nie ograniczając refundacji do żadnej etiologii spastyczności. Decyzja ta została podjęta pomimo braku dowodów naukowych dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu w innych populacjach niż pacjenci po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu.
PBAC [62, 63]	2019	R	W marcu 2019 roku PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania preparatu Dysport® w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej ogniskową spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu, w tym spastycznością po ostrym zdarzeniu zdefiniowanym jako udar mózgu, urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego, infekcja lub niedotlenienie. Pozytywna rekomendacja finansowa uzasadniona została umiarkowaną poprawą przewagą w zakresie skuteczności w porównaniu ze standardową opieką oraz akceptowalną efektywnością kosztową.
PBAC [64, 65]	2019	R	W lipcu 2019 roku PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania preparatu Dysport® w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej spastycznością kończyny dolnej po udarze mózgu, z uwzględnieniem pacjentów z ogniskową spastycznością kończyn dolnych po ostrym zdarzeniu neurologicznym. Na podstawie przedstawionego porównania pośredniego uznano, że produkt Dysport® jest nie gorszy od produktu Botox® pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, a w przypadku niektórych pacjentów zapewnia poprawę skuteczności w porównaniu ze standardem opieki.
PBAC [66, 67]	2020	R	W lipcu 2020 roku PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania preparatu Dysport® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej spastyczności kończyn górnych u pacjentów z porażeniem mózgowym w wieku od 2 do 17 lat oraz u dorosłych (≥18 r.ż.).
HAS [68]	2006	R	W 2006 roku HAS wydała pozytywną rekomendację finansową dla preparatu Dysport® w leczeniu spastyczności kończyn górnych i dolnych u osób dorosłych, nie ograniczając kryteriów refundacyjnych do wybranych etiologii spastyczności.
SMC [69]	2007	NR	W lutym 2018 roku SMC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania Dysport® w leczeniu spastyczności ogniskowej, w tym objawów ramienia związanych z ogniskową spastycznością, w połączeniu z fizjoterapią. Negatywną rekomendację finansową uzasadniono niską liczbą pacjentów w badaniach klinicznych, które wykazały skromne korzyści, ponadto nie wykazano korzyści ekonomicznych.

Agencja [Ref.]	Rok	Rek.	Szczegóły
SMC [70]	2018	NR	W lutym 2018 roku SMC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania Dysport® u dorosłych pacjentów z ogniskową spastycznością kończyn dolnych, dotyczącej stawu skokowego, spowodowanej udarem lub urazowym uszkodzeniem mózgu. Podstawą do wydania powyższej decyzji był brak przedłożonego wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.

R – rekomendowany; NR – nierekomendowany; BR – brak rekomendacji.

[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]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>		
<p>[Redacted text block]</p>		
<p>[Redacted text block]</p>		
<p>[Redacted text block]</p>		
<p>[Redacted text block]</p>		

<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>		

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorami w analizach oceny technologii medycznych w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [71].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (Rozdz. 3), sposób postępowania w spastyczności ogniskowej jest wysoce zindywidualizowany, jednak nie zależy on od etiologii spastyczności. W pierwszej kolejności wybierana jest rehabilitacja, polegająca na odpowiednio dostosowanej do celów leczenia fizjoterapii, terapii zajęciowej lub zaopatrzenia ortotycznego. W przypadku braku osiągnięcia ww. celów, wytyczne jasno wskazują, iż do rehabilitacji należy dołączyć iniekcje BTX-A. Rehabilitacja jest refundowana w Polsce (Rozdz. 5.1) i stosowana w aktualnej praktyce klinicznej (Rozdz. 4). Pomimo braku zalecenia wytycznych co do stosowania doustnych leków miorelaksacyjnych w spastyczności innej niż uogólniona (Rozdz. 3), zgodnie z opiniami ekspertów (Rozdz. 4), leki te są wykorzystywane w polskiej praktyce klinicznej również w leczeniu spastyczności ogniskowej, zwłaszcza w sytuacji braku refundacji BTX-A. Wybrane preparaty doustne są refundowane w Polsce w leczeniu spastyczności, np. w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wobec powyższych informacji zarówno rehabilitacja, jak i doustne leki przeciwspastyczne stanowią aktualną praktykę kliniczną, stanowiącą obecnie najlepszą terapię standardową (BSC, *best standard care*), która będzie stanowiła odpowiedni komparator w analizach HTA dla BTX-A.

Alternatywnie do BTX-A w spastyczności ogniskowej wspomina się również o możliwości wykonywania zabiegów chemicznej denerwacji z wykorzystaniem alkoholu lub fenolu (Rozdz. 3). Pomimo refundacji tych terapii w ramach świadczenia gwarantowanego (Rozdz. 5.1), zabiegi te w praktyce klinicznej wykonywane są nadzwyczaj rzadko lub wcale (Rozdz. 4), ze względu na ryzyko ciężkich powikłań, takich jak neuropatia obwodowa, ból neuropatyczny, obrzęk obwodowy, czy też martwica mięśni. Wobec powyższego iniekcje alkoholem i fenolem nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora w analizach HTA.

Inne terapie wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej (Rozdz. 3), takie jak pompa baklofenowa czy leczenie chirurgiczne, nie będą zastępowane w praktyce klinicznej przez BTX-A, gdyż są one stosowane jedynie w leczeniu spastyczności segmentalnej i uogólnionej lub dopiero po niepowodzeniu terapii BTX-A. Tym samym pompa baklofenowa czy leczenie chirurgiczne nie będą stanowiły komparatora dla BTX-A w analizach HTA.

Podsumowując, za odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji należy uznać najlepszą terapię standardową (BSC, *best standard care*), rozumianą jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, paraplegii spastycznej lub urazów OUN), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Interwencja

- Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A), w dawce zgodnej z ChPL.

Komparator

- Najlepsza terapia standardowa (BSC, *Best Standard Care*) definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych.

Punkty końcowe

- Punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym,
- Punkty końcowe związane z siłą mięśniową,
- Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i równowagą,
- Punkty końcowe związane z zakresem ruchu,
- Punkty końcowe związane z bólem,
- Punkty końcowe związane z ogólnym funkcjonowaniem pacjenta,
- Punkty końcowe związane z jakością życia,
- Punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności leczenia,
- Punkty końcowe związane z ponownym leczeniem i terapiami dodatkowymi,
- Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii (AE ogółem, SAE ogółem, szczególne zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa).

Metodyka

- Badania randomizowane i nierandomizowane,
- Badania obserwacyjne, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- Przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Toksyna botulinowa typu A (Dysport®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Toksyna botulinowa, kod ATC: M03AX01 [19].

Mechanizm działania: W wyniku działania substancji aktywnej preparatu Dysport® (kompleksu toksyny *Clostridium botulinum* typu A) dochodzi do zahamowania uwalniania acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach nerwów, w następstwie czego dochodzi do blokady nerwowo-mięśniowej. Kompleks nie ma wpływu na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani też na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym. W mechanizmie działania toksyny botulinowej można wyróżnić trzy etapy. Etap I to związanie toksyny błoną presynaptyczną neuronu, etap II to przeniknięcie toksyny przez błonę presynaptyczną, a etap III to hamowanie uwalniania acetylocholin przez toksynę, co powoduje porażenie mięśni [19].

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest w leczeniu **spastyczności ogniskowej kończyn u dorosłych: spastyczności ogniskowej kończyn górnych oraz spastyczności ogniskowej kończyn dolnych**). Ponadto preparat wskazany jest również w leczeniu:

- objawowym spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych,
- objawowym spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych,
- leczenie nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane,
- kurczowego kręczu szyi u dorosłych,
- kurczu powiek u dorosłych,
- połowicznego kurczu twarzy u dorosłych,
- nadmiernej potliwości pach. [19]

Dawkowanie i sposób podawania: Jednostki produktu leczniczego Dysport® są swoiste dla tego produktu i nie są tożsame z jednostkami innych produktów zawierających toksynę botulinową. Produkt powinien być podawany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy. Produkt podawany jest we wstrzyknięciach domięśniowych, po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 0,9% (w/v) chlorku sodu [19].

Dawka w pierwszej i kolejnych sesjach powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta w oparciu o wielkość, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśni, odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie i/lub wcześniejszego wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A. W przypadku spastyczności kończyny górnej, w badaniach klinicznych stosowano łączne dawki 500 U i 1000 U, natomiast w przypadku kończyny dolnej dawka całkowita nie może przekraczać 1500 U. U pacjentów z jednoczesną spastycznością kończyn górnych i dolnych, całkowita dawka nie powinna przekraczać 1500 jednostek. Nie zaleca się wstrzykiwania więcej niż 1 ml roztworu w jeden mięsień. Rekomendowane jest stosowanie technik wspomagających wstrzyknięcia, np. elektromiografię, stymulację elektryczną, ultrasonografię. Proponowany sposób dawkowania, ustalony w oparciu o kontrolowane badania kliniczne, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16) [19].

Leczenie należy powtórzyć, w momencie kiedy działanie poprzedniego wstrzyknięcia zostaje zmniejszone, lecz nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni. U większości pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych odpowiedź na leczenie utrzymywała się ok. 12–16 tygodni, u niektórych pacjentów niekiedy dłużej, tj. 20 tygodni. Ponadto zarówno stopień jak i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki toksyny botulinowej oraz miejsca wstrzyknięcia [19].

W przypadku osób ≥ 65 roku życia, ze względu na większą częstość występowania chorób współistniejących i przyjmowania innych leków, zaleca się obserwowanie tej grupy pacjentów pod kątem tolerancji na produkt leczniczy Dysport® [19].

Tabela 16
Szczegółowy opis sposobu dawkowania preparatu Dysport® [19]

Mięsień kończyn	Zalecana dawka	Liczba wstrzyknięć w przeliczeniu na mięsień
Kończyna górna		
Mięsień zginacz nadgarstka promieniowy	100–200 U	-
Mięsień zginacz nadgarstka łokciowy	100–200 U	-
Mięsień zginacz głęboki palców	100–200 U	-
Mięsień zginacz powierzchniowy palców	100–200 U	-
Mięsień zginacz długi kciuka	100–200 U	-
Mięsień przywodziciel kciuka	25–50 U	-
Mięsień ramienny	200–400 U	-
Mięsień ramiennie-promieniowy	100–200 U	-
Mięsień dwugłowy ramienia	200–400 U	-
Mięsień nawrotny obły	100–200 U	-
Mięsień trójgłowy ramienia (głowa długa)	150–300 U	-
Mięsień piersiowy większy	150–300 U	-
Mięsień podłopatkowy	150–300 U	-
Mięsień najszerszy grzbietu	150–300 U	-
Kończyna dolna		
Mięsień płaszczkowaty	300–550 U	2–4
Mięsień brzuchaty łydki (głowa przyśrodkowa)	100–450 U	1–3
Mięsień brzuchaty łydki (głowa boczna)	100–450 U	1–3
Mięsień piszczelowy tylny	100–250 U	1–3
Mięsień zginacz długi palców	50–200 U	1–2
Mięsień zginacz krótki palców	50–200 U	1–2
Mięsień zginacz długi palucha	50–200 U	1–2
Mięsień zginacz krótki palucha	50–100 U	1–2

Mięsień kończyn	Zalecana dawka	Liczba wstrzyknięć w przeliczeniu na mięsień
Mięsień prosty uda	100–400 U	1–3
Mięśnie kulszowo-goleniowe	100–400 U	1–3
Mięsień przywodziciel wie ki	100–300 U	1–3
Mięsień przywodziciel długi	50–150 U	1–2
Mięsień przywodziciel krótki	50–150 U	1–2
Mięsień smukły	100–200 U	1–3
Mięsień pośladkowy wielki	100–400 U	1–2

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu [19].

Działania niepożądane: Przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17) [19]

Tabela 17.

Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia produktem Dysport® w zależności od wskazania [19]

Wskazanie	Działania niepożądane	
	Częste (>1/100 do <1/10 przypadków)	Bardzo częste (>1/10 przypadków)
Ogólnie	astenię, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból lub siniak w miejscu wstrzyknięcia	-
Leczenie spastyczności kończyny górnej	reakcje, w miejscu podania (w tym ból, rumień, obrzęk), astenia, zmęczenie, choroby grypopodobne, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn	-
Leczenie spastyczności kończyny dolnej	Oslabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania (ból zasinienie, wysypka, świąd), upadek, dysfagia	-

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Dysport® 500j został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego Ipsen Pharma dnia 18 września 1997 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 marca 2014 r. Preparat Dysport® 300j uzyskał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 2 lipca 2013 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 31 lipca 2018 r. [19] Oba preparaty wydawane są z przepisu lekarza (Rp) [19, 59].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkty leczniczy Dysport® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. Jest natomiast refundowany w ramach programów lekowych w leczeniu dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (B.28), w leczeniu spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (B.30) oraz w leczeniu spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu (B.57) [57].

8.2. Najlepsza terapia standardowa (BSC)

Najlepsza terapia standardowa (BSC, *Best Standard Care*), definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych (Rozdz. 2.6.1, Rozdz. 5.1).

9. Zakres analiz

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz w innych, wybranych źródłach, wymienionych w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu (produkt leczniczy Dysport®) w porównaniu z najlepszą terapią standardową (BSC), definiowaną jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych. Populację docelową dla wnioskowanej interwencji będą stanowili dorośli pacjenci z spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego. W analizie klinicznej zostaną uwzględnione dowody naukowe porównujące bezpośrednio wnioskowaną interwencję z komparatorem, badania jednoramienne dla wnioskowanej interwencji oraz dostępne opracowania wtórne. W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona również poszerzona analiza bezpieczeństwa, na podstawie danych opublikowanych na stronach EMA, FDA i WHO.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności BTX-A (Dysport®) w porównaniu z BSC zdefiniowaną analogicznie jak w analizie klinicznej. Metodyka analizy zostanie przyjęta zgodnie z wynikami analizy klinicznej. W przypadku wykazania różnic w zakresie efektywności i/lub bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami analiza zostanie przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności. W przypadku braku różnic między interwencjami przeprowadzona zostanie analiza minimalizacji kosztów.

Długość horyzontu czasowego będzie tak dobrana, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych zdarzeń związanych z leczeniem – tj. zarówno efektów klinicznych, jak i ekonomicznych. Dodatkowo przy ustalaniu horyzontu czasowego zostanie wzięta pod uwagę dostępność długoterminowych danych z badań klinicznych. Wyniki analizy opierać się będą na obliczeniach przeprowadzonych w formie modelowania matematycznego. Obliczenia przeprowadzone zostaną przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (o ile będzie występować współpłacenia pacjenta). Jeżeli horyzont czasowy przekroczy 1 rok, wyniki ekonomiczne będą dyskontowane stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%.

Dane o efektywności porównywanych interwencji zostaną zaczerpnięte z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. W przypadku uwzględnienia analizy kosztów-użyteczności zostanie

przeprowadzony przegląd systematyczny danych literaturowych w celu wyznaczenia wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. W ramach analizy zostaną określone parametry dotyczące dawkowania poszczególnych leków oraz koszty ich stosowania (leki, podanie, monitorowanie). Jeżeli okaże się zasadne, uwzględnione zostaną także inne kategorie kosztowe (np. koszt BSC jeżeli okaże się różnicujący pomiędzy interwencjami). W ramach analizy zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny w celu odnalezienia innych opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej technologii medycznej.

Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń będzie obejmować (w zależności od przyjętej formy analizy oraz wniosków wynikających z analizy klinicznej): lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), współczynniki kosztów efektywności (CER) oraz ceny progowe dla produktu leczniczego Dysport® względem tych współczynników przy uwzględnianiu aktualnego w Polsce progu opłacalności. W celu oceny niepewności uzyskiwanych wyników zostaną przeprowadzone analizy wrażliwości (jednokierunkowa i/lub probabilistyczna).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych BTX-A (Dysport®) w leczeniu chorych ze spastycznością ogniskową kończyn górnych i/lub dolnych o etiologii innej niż udar.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (o ile będzie występować współpłacenia pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych, zgodnie z wytycznymi dla analiz HTA w Polsce.

W ramach analizy zostaną określone: liczebność populacji docelowej oraz przewidywane rozpowszechnienie BTX-A (Dysport®) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana z wykorzystaniem, w zależności od dostępności danych, na podstawie: polskich i/lub zagranicznych danych z badań epidemiologicznych lub rejestrów, odnalezionych lub uzyskanych opinii ekspertów klinicznych. W celu identyfikacji potencjalnych źródeł danych zostanie przeprowadzone odpowiednie wyszukiwanie. Możliwe jest też wykorzystanie innych źródeł danych jakie okażą się niezbędne w trakcie prac nad analizą, a które trudno na obecnym etapie wskazać (np. dane sprzedażowe z innych krajów).

W ramach analizy zostaną określone parametry dotyczące dawkowania leków oraz koszty ich stosowania (leki, podanie, monitorowanie). Jeżeli okaże się zasadne, uwzględnione zostaną także inne kategorie kosztowe (np. koszt BSC jeżeli okaże się że terapia Dysport® zmniejsza koszt leczenia standardowego). Jeżeli okaże się niezbędne, uwzględnione zostaną również dane o efektach zdrowotnych (np. czas trwania leczenia, parametry przeżycia). W ramach analizy wyznaczone będą wydatki płatnika publicznego (i pacjentów), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania leczenia chorych ze spastycznością ogniskową kończyn górnych i/lub dolnych o etiologii innej niż udar (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny (i pacjenci) będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem preparatu Dysport® (scenariusz nowy).

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia będą przedstawione w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (o ile takie zostaną uwzględnione). Dodatkowo zostaną przedstawione wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

9.4. Podsumowanie

Podsumowanie zakresu planowanych analiz HTA przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Podsumowanie zakresu planowanych analiz HTA

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, paraplegii spastycznej lub urazu OUN), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A) w dawce zgodnej z ChPL.
Komparatory	Najlepsza terapia standardowa (BSC, <i>Best Standard Care</i>) definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnymi lekami przeciwspastycznymi i/lub lekami przeciwbólowymi.
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym, • Punkty końcowe związane z siłą mięśniową, • Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i równowagą, • Punkty końcowe związane z zakresem ruchu, • Punkty końcowe związane z bólem, • Punkty końcowe związane z ogólnym funkcjonowaniem pacjenta, • Punkty końcowe związane z jakością życia, • Punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności leczenia, • Punkty końcowe związane z ponownym leczeniem i terapiami dodatkowymi.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, • SAE ogółem, • Szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa.
Analiza bezpieczeństwa	
Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • Lata życia (LY), • Lata życia skorygowane jakością (QALY), • Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), • Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), • Współczynnik k kosztów-użyteczności (CUR), • Współczynnik k kosztów-efektywności (CER), • Cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Obszar analizy		Szczegóły
Horyzont czasowy	Analiza kliniczna	Zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi.
	Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum roczny.
	Analiza wpływu na budżet	<ul style="list-style-type: none"> • 2-letni.

10. Bibliografia

1. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i in. (2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
2. Bartosik-Psujek H, Malec-Milewska M, Berkowicz T, i in. (2013) Nowoczesne leczenie objawowe w stwardniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 9(4):160–171.
3. Dragojlovic N, Romanoski NL, Verduzco-Gutierrez M, i in. (2022) Prevalence and treatment characteristics of spastic hypertonia on first-time admission to acute inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 101(4):348–352.
4. Brashear A. *Spasticity: diagnosis and management*. New York 2016.
5. McConnell K, Livingstone E, Perra O, i in. (2021) Population-based study on the prevalence and clinical profile of adults with cerebral palsy in Northern Ireland. *BMJ Open* 11(1):e044614.
6. Opal P, Ajroud-Driss S. (2022) Hereditary spastic paraplegia. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spastic-paraplegia> (13.10.2022).
7. Zakrzewska-Pieniewska B, Adamczyk-Sowa M, Broła W, i in. (2019) Wytyczne PTN 2019. Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 15(4):191–217.
8. Ashford S, Turner-Stokes T-S Lynne, Allison R. (2018) Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines 2018. Dostęp: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/12449/download> (17.10.2022).
9. Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW, i in. (2015) Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 94(3):229–238.
10. Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW, i in. (2016) Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for lower limb spasticity. *Medicine* 95(2):e2468.
11. Intiso D, Simone V, Bartolo M, i in. (2020) High dosage of botulinum toxin type A in adult subjects with spasticity following acquired central nervous system damage: where are we at? *Toxins* 12(5):315.
12. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. (2016) Botulinum toxin treatment of spasticity in adults and children. *Semin Neurol* 36(01):064–072.
13. Turner-Stokes L, Jacinto J, Fheodoroff K, i in. (2021) Longitudinal goal attainment with integrated upper limb spasticity management including repeat injections of botulinum toxin A: Findings from the prospective, observational Upper Limb International Spasticity (ULIS-III) cohort study. *J Rehabil Med* 53(2):jrm00157.
14. Harriss J, Roche N, Cantú-Brito C, i in. (2021) Spasticity in practice (SPACE): an international non-interventional study of botulinum neurotoxin type A in treatment-naïve subjects with spasticity. *Neurol Neurochir Pol.* 55(2):165–173.
15. Hecht MJ, Stolze H, Auf Dem Brinke M, i in. (2008) Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia- Report of 19 cases: Botulinum toxin a in HSP. *Mov. Disord.* 23(2):228–233.
16. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, i in. (2010) Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol. Res.* 32(3):309–313.
17. Servelhere KR, Faber I, Martinez A, i in. (2018) Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 76(3):183–188.
18. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, i in. (2017) Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neuro* 264(1):112–120.
19. ChPL Dysport (Toxinum botulinicum typ A). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/30063/characteristic>.
20. Beard S, Hunn A, Wight J. (2003) Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 7(40):1–111.
21. Olchowik B, Sobaniec W, Sołowiej E. (2009) Aspekty kliniczne zwalczania spastyczności. *Neurologia Dziecięca* 18(36):47–57.
22. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, i in. (2005) Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil* 27(1–2):2–6.
23. A Patient's Guide to Stroke recovery. BioMed Content Group Inc. Dostęp: https://web.archive.org/web/20160907100609/http://www.marchofdimes.ca/EN/programs/src/Documents/patients_guide_to_stroke.pdf.
24. Chan J, Winter A, Palit M, i in. (2013) Are gait and mobility measures responsive to change following botulinum toxin injections in adults with lower limb spasticity? *Disability and Rehabilitation* 35(12):959–967.


25. Akulov MA, Orlova OR, Khat'kova SE, i in. (2015) Electromyographic control of botulinum toxin a injections in the upper extremities in patients with spasticity of various etiology. *Vopr. neurokhir.* 79(6):38.
 26. Sławek J. *Spastyczność. Od patofizjologii do leczenia.* Gdańsk 2013.
 27. Barnes. (2016) An international survey of patients living with spasticity. Dostęp: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2016.1198432>.
-
29. Kmieć T. (2003) Leczenie spastyczności i innych objawów neurologicznych. IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa dla Lekarzy i Pielęgniarek. Dostęp: https://hospicjum.waw.pl/pliki/Artykul/1275_leczeniespastycznosciinnychobjawowneurologicznych-2003.pdf (17.10.2022).
 30. Haselkorn J, Blasdon Richer C, Fry-Welch D, i in. (2005) Spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *The Journal of Spinal Cord Medicine* 28(2):167–199.
 31. Mostoufi SA. (2005) Spasticity and its management. *Pain Management Rounds* 2(5):1–6.
 32. Rivelis Y, Zafar N, Morice K. Spasticity *StatPearls* Treasure Island (FL) 2022.
 33. Bergamaschi R. (2007) Prognostic factors in multiple sclerosis. *International Review of Neurobiology* 79:423–447.
 34. Gajewski P. *Interna Szczeklika 2016.* Kraków.
 35. Opara A. (2008) Rehabilitacja spastyczności w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 4(Supl A):50–51.
 36. Mraz M, Acta Bio-Optica. (2011) Skuteczność postępowania fizjoterapeutycznego z wykorzystaniem pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności w twrdnieniu rozsianym – opis przypadku. *Acta Bio-Optica* 4(11):263–267.
 37. Turton K, Chaddock J, Acharya K. (2002) Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *TRENDS in Biochemical Sciences* 27(11):552–558.
 38. Sławek J. (2014) Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności kończyny górnej. *Polski Przegląd Neurologiczny* 10(4):190–201.
 39. Botox injections for dystonia and spasticity. Dostęp: <https://premiereneurologycenter.com/blog/botox-injections-for-dystonia-and-spasticity/> (8.4.2021).
 40. Niet M, Bot S, Warrenburg B, i in. (2015) Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: A study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med* 47(2):147–153.
 41. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, i in. (2000) Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 68(6):707–712.
 42. Jacobson D, Löwing K, Kullander K, i in. (2021) A First Clinical Trial on Botulinum Toxin-A for Chronic Muscle-Related Pain in Cerebral Palsy. *Front. Neurol.* 12:696218.
 43. Gusev YI, Banach M, Simonow A, i in. (2008) Efficacy and safety of botulinum type A toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. *Journal of Musculoskeletal Pain* 16(3):175–188.
 44. Sławek J, Koziorowski D, Dec-Ćwiek M, i in. (2018) Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A. *Polski Przegląd Neurologiczny* 14(2):47–59.
 45. Sławek J, Bonikowski M, Dec-Ćwiek M, i in. (2023) Toksyna botulinowa w spastyczności o różnej etiologii — rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Pol. Przegl. Neurol.* VM/OJS/J/93335.
 46. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, i in. (2021) Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm* 128(3):321–335.
 47. Williams G, Singer BJ, Ashford S, i in. (2022) A synthesis and appraisal of clinical practice guidelines, consensus statements and Cochrane systematic reviews for the management of focal spasticity in adults and children. *Disability and Rehabilitation* 44(4):509–519.
 48. Biering-Sørensen B, Stevenson V, Bensmail D, i in. (2022) European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A. *J Rehabil Med* 54:jrm00241.
 49. Simpson D, Hallett M, Ashman E. (2016) Wytyczne AAN 2016. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology 2016. *Neurology* (86):1818–1826.
 50. Wissel J, Ward A, Bensmail D. (2009) European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity 2009. *J Rehabil Med* (41):13–25.

51. Esquenazi A, Novak I, Sheean G. (2010) Wytyczne IGE. International consensus statement for the use of botulinum toxin treatment in adults and children with neurological impairments – introduction. *European Journal of Neurology* 17(2):1–8.
52. AOTMiT. (2017) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport (kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typ A) we wskazaniu: „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/135/AWA/135_AWA_4331_2_DYSPORT_clostridium_botulinum_A_23.11.2017_BIP.pdf.
53. AOTMiT. (2016) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)) w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) (ICD-10 I61, I63, I69)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/109/AWA/109_AWA_OT.4351.18.2016_Botox_2016.07.01.pdf.
54. AOTMiT. (2014) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/091/AWA/091_AWA_OT_4351_13_Xeomin_2014.06.12.pdf.
55. AOTMiT. (2014) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol + kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/278/AWA/278_AWA_OT_4351_39_Sativex_stwardnienie_rozsiane_2015.02.10.pdf.
56. AOTMiT. (2013) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją Leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/168/AWA/168_AWA_DS_4351_6_DYSPORT_SPASTYCZNOSC_2013_08_23.pdf.
57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>.
58. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20130001522/O/D20131522.pdf>.
59. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
60. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
61. CADTH. (2017) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Dysport) w leczeniu spastyczności kończyn górnych. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0517_complete_Dysport_Therapeutic_ULS_Oct_26-17_e.pdf.
62. PBAC. (2019) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-03/positive-recommendations-03-2019.pdf>.
63. PBAC. (2019) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Wniosek. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/clostridium-botulinum-toxin-a-psd-march-2019.pdf>.
64. PBAC. (2019) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-07/positive-recommendations-07-2019.pdf>.
65. PBAC. (2019) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Wniosek. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/clostridium-botulinum-toxin-psd-july-2019.pdf>.
66. PBAC. (2020) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Wniosek. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/clostridium-botulinum-psd-july-2020.pdf>.
67. PBAC. (2020) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>.

68. HAS. (2006) Rekomendacje HAS w sprawie finansowania preparatu Dysport. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/dysport_500u_-_eit_-_avis_2_ct-2918.pdf.
69. SMC. (2007) Rekomendacje SMC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1490/clostridium_botulinum_type_a_toxin_500_unit_injection_dysport__353-07_.pdf.
70. SMC. (2018) Rekomendacje SMC w sprawie finansowania preparatu Dysport. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3135/clostridium-botulinum-toxin-type-a-dysport-non-sub-final-feb-2018-for-website.pdf>.
71. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Szacowana częstość występowania spastyczności i spastyczności problemowej w USA [4]	12
Tabela 2.	Wpływ spastyczności na jakość życia ze względu na rodzaj kończyny objętej spastycznością [26] .	14
Tabela 3.	Możliwe przyczyny spastyczności [4]	17
Tabela 4.	Ośrodki kontroli regulacji napięcia mięśniowego – drogi i neuroprzekaźniki [21, 26, 29]	18
Tabela 5.	Czynniki potencjalnie negatywnie wpływające na spastyczność [4, 30]	18
Tabela 6.	Objawy spastyczności [30]	19
Tabela 7.	Stany wzmożonego napięcia mięśniowego [26].....	19
Tabela 8.	Opis stopni napięcia mięśniowego wg skali Ashwortha i zmodyfikowanej skali Ashwortha [26].....	21
Tabela 9.	Ograniczenia czynnościowe i aktywności spowodowane spastycznością [30].....	22
Tabela 10.	Podsumowanie metod leczenia spastyczności [4, 7, 29, 35].....	25
Tabela 11.	Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu spastyczności kończyn	28
Tabela 12.	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w oparciu o opinie ekspertów przedstawione w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla leczenia spastyczności.....	35
Tabela 13.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w leczeniu spastyczności ogniskowej [57–60]	37
Tabela 14.	Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Dysport®	39
		
Tabela 16	. Szczegółowy opis sposobu dawkowania preparatu Dysport® [19].....	47
Tabela 17.	Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia produktem Dysport® w zależności od wskazania [19]	48
Tabela 18.	Podsumowanie zakresu planowanych analiz HTA.....	51

11.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Mechanizm działania BTX-A w leczeniu spastyczności [39].....	26
Rysunek 2.	Aspekty oceniane w badaniach klinicznych dla oceny skuteczności leczenia przeciwspastycznego .	27
Rysunek 3.	Uproszczony algorytm postępowania w spastyczności	32

11.3. Spis wykresów

Wykres 1.	Etiologia spastyczności u pacjentów leczonych BTX-A objętych rejestrem ULIS-III i SPACE [13, 14]	13
Wykres 2.	Wpływ spastyczności na życie codzienne pacjenta [27].....	15
Wykres 3.	Wpływ spastyczności na opiekunów z rodziny [27]	15
Wykres 4.	Rodzaj wsparcia, które otrzymują pacjenci ze spastycznością [27].....	16