

Е.В. КОСТЕНКО<sup>1,2</sup>, д.м.н., З.Н. КОНОВАЛОВА<sup>3</sup>, к.м.н., О.П. ОРЛОВА<sup>3,4</sup>, д.м.н., профессор, С.Е. ХАТЬКОВА<sup>5</sup>, д.м.н.

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Центральный Институт Ботулинотерапии и Актуальной Неврологии (ЦИБиАН), Москва

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

<sup>5</sup> Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва

# БОТУЛОТОКСИН ПРИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ

Целью данного обзора являлся анализ и обобщение последних, наиболее актуальных научных данных по проблеме эффективности антиноцицептивного действия ботулинического токсина типа А (БТА). Поиск публикаций проводился в базах данных Medline, Pub med, Cochrane Library. В результате были отобраны данные высокого уровня доказательности (РКИ, национальные клинические рекомендации, международные клинические рекомендации, метаанализы, систематические обзоры). В статье рассмотрена проблема терапии болевых синдромов при различных неврологических расстройствах, проанализированы особенности антиноцицептивного действия ботулинического токсина типа А (БТА). Представлены данные об эффективности использования онаботулотоксина (Ботокс®) в терапии хронической мигрени и других болевых синдромов. На основании проведенного анализа показано, что терапия БТА является ценной альтернативой традиционной терапии при многих состояниях, сопровождающихся болевыми синдромами.

**Ключевые слова:** боль, ботулотоксин, онаботулотоксин, Ботокс®, хроническая мигрень, спастичность, фокальные дистонии.

## BOTULINUM TOXIN FOR PAIN SYNDROMES

E. KOSTENKO<sup>1,2</sup>, MD, Z. KONOVALOVA<sup>3</sup>, PhD, O. ORLOVA<sup>3,4</sup>, MD, Prof., S. KHATKOVA<sup>5</sup>, MD

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

<sup>3</sup>Central Institute of Botulinotherapy and Topical Neurology, Moscow

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>5</sup>«Treatment and Rehabilitation Center» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

The purpose of this scientific review was to analyze and summarize the most relevant and new published scientific data on the effectiveness of antinociceptive action of botulinum toxin type A (BTA). The publications were searched for in the Medline, Pub med, Cochrane Library databases. As a result, high-level evidence was selected (RCT, national clinical guidelines, international clinical guidelines, meta-analyzes, systematic reviews). The article is devoted to the problem of pain syndromes in various neurological disorders, features and efficacy of antinociceptive action of botulinum toxin type A (BTA). Data on the efficacy of onabotulotoxin (Botox®) in the treatment of pain syndromes are presented in accordance with the recorded indications. Also, based on the analysis, it was shown that BTA therapy is a valuable alternative to traditional therapy for many conditions accompanied by pain syndromes.

**Keywords:** pain, botulinum toxin, onbotulotoxin, Botox®, chronic migraine, spasticity, focal dystonia.

## ВВЕДЕНИЕ

Ботулотоксин, изначально известный как мощный смертельный природный яд нервно-паралитического действия, в наши дни выступает в роли высокоэффективного лекарственного средства. Более чем 30-летний опыт использования ботулинического токсина типа А (БТА) в этом качестве показал, что он широко применяется практически во всех сферах медицины: в неврологии, офтальмологии, косметологии, дерматологии, стоматологии, педиатрии, онкологии, реабилитологии, урологии, гинекологии, проктологии. Вряд ли какой-либо другой токсин имеет подобную историю успешного применения в различных областях медицины и столь высокий потенциал для расширения показаний к использованию в будущем. Изначально он применялся для лечения косоглазия, блефароспазма и гемифациального спазма, затем – при лечении фокальной дистонии и спастичности, в медицинской косметологии для коррекции морщин, устранения потливости и при очень многих других состояниях. Такое разнообразие применения метода ботулинотерапии

основано на уникальном и многостороннем механизме действия БТА.

## МЕХАНИЗМЫ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ БТА

Ботулинический токсин является мощным нейротоксином (нейропротеином), синтезированным бактерией *Clostridium botulinum*, который блокирует выделение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, приводя к уменьшению мышечного сокращения. Он изменяет холинергическую иннервацию, и его избирательный механизм действия пока не повторил ни один препарат и ни одно вещество. Но механизм действия БТА не ограничивается только миорелаксацией. БТА обладает еще и уникальным обезболивающим действием, что расширило сферу его применения в клинической практике. Изучение антиноцицептивного механизма БТА продолжается и сегодня.

Предложено несколько теорий антиноцицептивного влияния ботулотоксина:

1. Терапевтическая активность БТА обусловлена, прежде всего, его способностью вызывать обратимую денер-

вазию и локальное расслабление мышцы-мишени. При длительном ослаблении мышечного сокращения возникает декомпрессия афферентных окончаний мышечных ноцицепторов, кровеносных сосудов и мышц с последующим снижением высвобождения различных веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов [1–3]. В результате устраняются мышечные триггеры приступов боли – локальные болезненные участки мышц, являющиеся реальными или потенциальными триггерами болевых приступов. Это особенно важно при мигрени, так как постоянная избыточная афферентация от перикраниальных мышц (мышечный стресс) считается сегодня одним из провоцирующих приступы головной боли факторов наравне с такими сенсорными стимулами, как громкий шум, яркий свет и резкие запахи [4].

2. Воздействуя на активность мышечных веретен, ботулотоксин может опосредованно (непрямое действие) уменьшать мышечную боль, связанную с избыточным мышечным сокращением. Поскольку афференты мышечных веретен имеют важные супраспинальные проекции, изменение их активности после инъекций ботулотоксина может изменять активность сенсорных систем на уровне ЦНС. Этот механизм считается проявлением нейропластичности ЦНС в ответ на повреждение афферентного входа [5].

3. Ботулотоксин может подавлять нейрогенное воспаление (собственное анальгезирующее действие БТА), роль которого в патогенезе мигрени и других болевых синдромов активно обсуждается. БТА блокирует транспортные белки, участвующие в высвобождении воспалительных нейромедиаторов в терминалах сенсорных нервов [6–12]: субстанцию Р, кальцитонин-генсвязанный пептид, нейрокинин. А при подавлении нейрогенного воспаления подавляется периферическая сенситизация ноцицептивных нервных волокон, следовательно, в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и, соответственно, снижается центральная сенситизация [13–17].

Теория подавления нейрогенного воспаления онаботулотоксином играет основополагающую роль в объяснении механизма антиноцицептивного действия БТА при хронической мигрени (ХМ). И на сегодняшний день из всех болевых синдромов только хроническая мигрень включена в перечень показаний к применению препарата Ботокс®.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ЭФФЕКТА БТА

Толчком к изучению противоболевого механизма БТА при ХМ стали сообщения, что при коррекции гипермимических морщин путем введения БТА пациенты отметили уменьшение частоты и интенсивности приступов головной боли.

Это послужило причиной дальнейшего изучения эффективности ботулотоксина при мигрени [18–22]. В 2010 г. были завершены клинические испытания эффективности БТА (Ботокс®) при ХМ. Эти крупномасштабные

исследования были проведены по международным правилам, в них приняли участие пациенты, отвечающие критериям диагноза ХМ. В этих исследованиях была убедительно продемонстрирована эффективность БТА при ХМ – у значительной части пациентов (72%) произошло выраженное уменьшение частоты и интенсивности приступов боли. Приступы мигрени также становились более короткими и менее тяжелыми. Поэтому в 2010 г. в США и Великобритании у препарата Ботокс было зарегистрировано показание «хроническая мигрень». В 2013 г. это показание было зарегистрировано и в России. Опубликована парадигма инъекции PREEMPT [23].

В исследовании COMPEL «Эффективность и безопасность onabotulinumtoxin A для профилактического лечения хронической мигрени у взрослых пациентов» отмечено прогрессирующее повышение эффективности препарата через 108 недель (9 циклов лечения) без возникновения новых нежелательных явлений [24].

Но впервые противоболевой, анальгетический эффект БТА, как и в случае с ХМ, был обнаружен при использовании ботулотоксина по показаниям, не связанным с обезболиванием, а именно при лечении цервикальной дистонии (ЦД).

Дистония – это двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела (согласно определению Консусного комитета по дистонии 2013 г.). ЦД, блефароспазм (БСП), писчий спазм (ПС), оромандибулярная дистония (ОМД), ларингеальная и фарингеальная дистония, дистония стопы – все это формы мышечной дистонии. Как известно, клинические проявления дистонии включают как моторные (непроизвольные мышечные сокращения, спазмы, скручивающие движения, патологические позы), так и немоторные симптомы (боль, изменения восприятия и чувствительности, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, расстройства сна). Причем ведущая роль среди сенсорных нарушений принадлежит болевому синдрому [25].

Боль – это наиболее частая жалоба большинства пациентов с ЦД. У 67–75% пациентов с ЦД есть болезненные ощущения различной степени выраженности, и более чем у 50% пациентов с ЦД боль является первым симптомом заболевания, также боль в шее является основной причиной депрессии [26, 27].

Первыми симптомами блефароспазма в 76,6% случаев также являются сенсорные симптомы, при этом боль встречается в 40% случаев и существенно снижает качество жизни пациентов [28]. При писчем спазме сенсорные симптомы встречаются в 50% случаев.

При определении природы боли у пациентов с дистонией рассматриваются следующие варианты: во-первых, ноцицептивная боль за счет спазма, ишемии, раздражения и растяжения связок, сухожилий, периоста, капсул суставов, развития миофасциального болевого синдрома (МФБС), во-вторых, нейропатическая боль, включающая компоненты как периферической, так и центральной

боли, возникающая за счет компрессии нервных стволов, дефицита таламических «реле», гиперактивности центральной премоторной коры и спинальных интернейронов [29]. Нами было показано (Орлова О.Р., 2000), что среди провоцирующих периферических факторов в развитии дистонии ведущую роль занимает болевой синдром, а обезболивающий эффект после инъекции БТА наступает раньше, и сохраняется дольше, чем миорелаксирующий. То есть боль при ЦД обусловлена как самим мышечным спазмом, так и нарушением восприятия сенсорной информации [29, 30, 31].

Было также замечено, что во многих случаях анальгезирующий эффект может быть не связан с миорелаксирующим и наступает раньше и длится дольше, чем эффект от его воздействия на мышечную гиперактивность [31].

Еще в 1995 г. было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное клиническое исследование с участием 23 пациентов с диагнозом ЦД, получавших Ботокс в дозе 100 ЕД [32]. 10 участников исследования жаловались на сильный болевой синдром, и 9 пациентов достигли уменьшения болевого синдрома уже на первой неделе после инъекции БТА. Достоверно улучшились исходные показатели инвалидизации после введения ботулинического токсина типа А. В 2005 г. Relja M. и Telarovic S. провели рандомизированное двойное слепое исследование, показав, что в параллельных группах, включавших 38 пациентов с диагнозом ЦД, получавших терапию Ботоксом в различных дозах – 25 Ед, 50 Ед, 100 Ед и 150 Ед, статистически значимое облегчение боли в течение 1 недели после введения было в группах 50, 100 и 150 Ед. При этом доза БТА в 50 Ед оказалась эффективной только для облегчения боли, но не воздействовала на мышечную активность или мышечный спазм по шкале TWSTRS [33]. То есть как и в более ранних исследованиях, было показано, что боль исчезает раньше, чем проявляется полное миорелаксирующее действие препарата, что подтверждает воздействие БТА на афферентные механизмы [29].

При различных болевых расстройствах механизмы антиноцицептивного действия ботулотоксина неодинаковы, что подтверждают научные и клинические наблюдения [34, 35].

В 2014 г. было описано одно из самых масштабных исследований, которое проводилось с 12 января 2009 г. по 31 августа 2012 г. в 88 центрах в США. В нем оценивался болевой синдром и его снижение на фоне лечения онаботулотоксином А у больных с ЦД [36]. В исследовании приняли участие 1 046 пациентов с ЦД, из них 88,9% сообщили о боли, связанной с ЦД. При этом те пациенты, которые испытывали выраженный болевой синдром, вынуждены были прекратить работать в отличие от пациентов с ЦД без боли или с незначительно выраженным болевым синдромом. Несмотря на то что ассоциация боли с ЦД была и ранее описана многими авторами [37–39], в этом исследовании подчеркивается, насколько важно влияние боли на течение, восприятие болезни и на качество жизни пациентов.

Антиноцицептивный механизм БТА привлекает пристальное внимание ученых в разных странах мира, и

исследования возможности его применения при различных нозологиях продолжаются.

В 2015 г. на 2-м заседании Международной ассоциации по нейротоксинам (INA) в Лиссабоне был представлен доклад «Onabotulinumtoxin A уменьшает боль у пациентов при спастичности верхних конечностей». Исследователи показали, что онаботулоксин А (Ботокс®, Allergan, Inc.), который одобрен в США для лечения постинсультной спастичности верхних конечностей (ULPSS) у взрослых пациентов, вызывает значимое и достоверное снижение боли у трети пациентов, при этом уменьшение боли не зависело от улучшения мышечного тонуса [40]. Это может указывать на то, что действие онаботулоксина на моторные и сенсорные нейроны опосредуется через отдельные пути. Такой вывод был сделан в ходе многоцентрового открытого клинического исследования, в котором приняли участие 35 неврологических и реабилитационных центров США и Канады, 279 пациентов с ULPSS, получавших инъекции онаботулоксина А в мышцы верхних конечностей (запястье, пальцы, большой палец и/или сгибатели локтя) в дозах 200–400 U на сеанс с интервалами ≥12 недель.

В 2016 г. в Journal of Pain and Symptom Management были опубликованы результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, продемонстрировавшего статистически и клинически значимое ослабление боли при лечении онаботулотоксином А у пациентов с постинсультной спастичностью [41].

Развитие и выраженность спастичности после инсульта положительно коррелирует с болевым синдромом. Среди пациентов без спастичности только 1,5% испытывали боль, тогда как у 72% пациентов со спастичностью боль отмечалась в течение 12 недель после инсульта. Боль, вызванная пассивным растяжением пораженной конечности, локализовалась в плече у 60% пациентов со спастичностью, в локте – у 100% и в запястье – у 33% [42]. Взаимосвязь между спастичностью и болью до конца не изучена. Возможно, имеется взаимосвязь нейропатических и ноцицептивных механизмов формирования симптомокомплекса боли. Нейронные сети, которые ответственны за боль и спастичность, на спинальном и церебральном уровнях могут накладываться, это подтверждается тем, что боль уменьшается при стимуляции коры моторных зон. Ноцицептивная боль формируется в результате аномальной нагрузки на мышцы и связки, вызванной спастичностью. Пациенты часто сообщают о боли независимо от усиления и пароксизмов спастичности, предполагая, что боль может быть связана с длительным постоянным аномальным сокращением мышц и не всегда связана с мышечными спазмами. Пациенты с более высокой степенью спастичности имеют более низкий индекс Бартел, низкое качество жизни и большую интенсивность боли [43].

Боль может считаться показанием для лечения спастичности с использованием ботулинотерапии. Однако в некоторых случаях подход должен быть очень взвешанным, с учетом функциональных преимуществ повышения мышечного тонуса. В целом целью лечения спастичности является снижение повышенной рефлекторной активности, что приводит к снижению мышечного тонуса, уменьшению

болевого синдрома, улучшению функциональных возможностей пациента и повышению качества жизни [44].

Хотелось бы уделить внимание такому заболеванию, как миофасциальный болевой синдром (МФБС). МФБС является самым распространенным заболеванием мышечной системы: по разным источникам, от 30 до 85% населения страдают разной степенью выраженности МФБС. В основе МФБС лежит мышечный спазм с триггерным пунктом (ТП), который вызывает симптомокомплекс, состоящий из чувствительных (боль, ощущение онемения или жжения, парестезии, дизестезии, гиперестезии), двигательных (уменьшение объема движений, тугоподвижность суставов) и вегетативных (нарушенное потоотделение, персистирующее слезотечение, ринорея, шум в ушах, нарушение равновесия) проявлений.

Этиопатогенез формирования МФБС многогранен и предполагает взаимодействие различных механизмов, которые приводят к периферической, а затем и к центральной сенситизации болевых рецепторов [45, 46]. И вполне логичным явилось применение инъекций БТА для лечения МФБС. Сегодня все более активно используют этот метод [47–50].

Göbel et al. подтвердили полезность и безопасность применения БТА при МФБС посредством сравнительного исследования, в котором препарат вводили в триггерные точки в область шеи или плеча [47]. Имеются также сообщения об эффективности применения БТА у пациентов с височно-нижнечелюстной суставной дисфункцией [51].

Foster L. и др. в двойном слепом рандомизированном исследовании подтвердили наличие длительного противоболевого эффекта БТА у пациентов с хронической болью в спине [52].

БТА снижает боль не только при ХМ, он эффективен и при хлыстовых, цервикогенных головных болях, головных болях, ассоциированных с МФБС [53].

Есть работы, показывающие отсутствие или недостаточный эффект от применения БТА при МФБС. Вероятно, это связано с неточной диагностикой (необходимы четкие критерии отбора пациентов для проведения инъекций), выбором неоптимальной дозы препарата и места инъекции. При МФБС могут страдать несколько мышц, а зоны отраженных болей способны перекрывать друг друга. В результате наблюдается комбинация различных болевых зон, вызванных ТП, расположенными в нескольких мышцах. Поэтому для точного определения места инъекции необходимо применение ЭМГ-контроля инъекций, что сегодня является «золотым стандартом» проведения ботулинотерапии. В настоящее время в практической ботулинотерапии признано, что низкий результат после инъекций БТА в большинстве случаев связан с неточным выбором и определением локализации мышц-мишеней [54].

Еще одна группа заболеваний, при которых инъекции препаратов БТА рассматриваются как один из методов лечения, – это нейропатическая боль (НПБ), возникающая не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе [55]. К ней относится, например, боль при повреждении спин-

ного мозга, постинсультная боль в плече, диабетическая невропатия, постгерпетическая невропатия и др. Распространенность НПБ оценивается в 6,9–10% среди населения в целом. Это состояние замедляет восстановление после инсульта, усугубляет течение рассеянного склероза, осложняет терапию поражений спинного мозга и других невропатий, что ведет к резкому снижению качества жизни и инвалидизации. НПБ также оказывает негативное влияние на эмоциональное состояние больных, которые очень страдают от такого синдрома, описывают его как интенсивную, постоянную боль. Они ощущают жжение, зуд, повышенную чувствительность и онемение, но основные симптомы, которые удручают пациентов, это гипералгезия и аллодиния. Избавление от боли в данном случае является очень важной составляющей лечения, так как ее наличие ограничивает активность и ежедневное функционирование пациентов. Ботулинический токсин используется в качестве дополнения к другим вмешательствам и терапевтическим инструментам для лечения людей с ограниченными возможностями. Хотя БТА преимущественно используется для уменьшения спастичности в условиях нейрореабилитации, в случае НПБ основополагающими фармакологическими механизмами, по всей видимости, являются блокирование ноцицептивной трансдукции, снижение нейрогенного воспаления путем ингибирования нейронных веществ и нейротрансмиттеров и предупреждение периферической и центральной сенситизации. Кроме того, БТА облегчает боль и при посттравматической невралгии, при фантомной боли в ампутированной конечности и при комплексном региональном болевом синдроме [56–58].

В обзоре «Ботулинический нейротоксин в лечении нейропатической боли», опубликованном в 2014 г., были суммированы данные о применении БТА при различных нейропатических расстройствах [58]. Анализ исследований применения БТА при постинсультной боли в плече показал значительное и достоверное снижение боли. В предыдущем систематическом обзоре 2011 г. было также подтверждено, что БТА уменьшает боль и улучшает функцию плеча у пациентов, страдающих хронической болью в плече после спастической гемиплегии или артрита [60]. Однако авторы делают вывод, что для подтверждения эффективности нейротоксина при данной патологии необходимы дополнительные широкомасштабные многоцентровые РКИ, поскольку все исследования проводились на небольшом количестве пациентов.

Что касается боли, связанной с поражением спинного мозга, то первые данные, опубликованные в 2003 г., говорили об уменьшении боли на фоне лечения БТА у двух пациентов, страдающих мучительной жгучей болью, которая мешала сну и активности в повседневной жизни. Нейротоксин вводили подкожно в нескольких точках в дозах 5 U для участка в области боли и аллодинии [61]. И оба пациента имели значительное улучшение продолжительностью не менее трех месяцев. Повторная инъекция БТА дала пролонгированный эффект – до 2–3 лет. В 2014 г. Han Z. A. и др. описали пациента с посттравматической спинальной травмой и нейропатической болью,

при этом значительное облегчение боли наблюдалось через 4 и 8 недель после инъекции. Инъекции БТА позволяют уменьшить болевой синдром и улучшить трофику тканей, в результате чего заживление ран и язв происходит более быстро [62].

БТА был также предложен для лечения болевого синдрома при диабетической нейропатии. Были опубликованы исследования, демонстрирующие эффективность БТА в лечении боли [63, 64]. Инъекции проводились подкожно на болевых участках, и, что характерно, при инъекциях на одной ноге симптомы аллодинии регрессировали на обеих ногах. Но для подтверждения результатов необходимы исследования с более длительными периодами наблюдения.


Нейропатическая боль также может возникнуть как осложнение после операций и травм, в результате которых было получено травматическое повреждение нервов. Исследование Ranoux D. было первым изучением влияния БТА на болезненную посттравматическую невропатию. Это было двойное слепое исследование, где на 25 пациентах с нейропатической болью после травмы, получивших 2 курса внутримышечных инъекций 200 ЕД Ботокса с 12-недельным интервалом, было показано значительное стойкое достоверное уменьшение болевого синдрома [65].

Менее распространенными видами нейропатической боли являются фантомная боль в ампутированной конечности и комплексный регионарный болевой синдром. При анализе исследований, в которых применялись инъекции БТА для лечения этих нозологий, была показана эффективность терапии: выраженное уменьшение болевого синдрома, а в случае с ампутированной конечностью появлялась возможность использовать протезы, что ранее было невозможно из-за выраженной боли [67–70].

В опубликованном в 2013 г. Ну У с соавт. систематическом обзоре было показано, что эффективность купирования болевого синдрома инъекциями БТА при тригеминальной невралгии (ТН), по данным разных исследователей, составляет от 68,2 до 100%. Авторы предполагают, что лечение тригеминальной невралгии БТА может иметь клинически значимое преимущество. Эффект достигается быстро, обычно в течение 1–2 недель. Отмечается, что лечение БТА при использовании минимальных доз хорошо

переносится и приводит к ограниченным побочным эффектам. Применение БТА представляет собой перспективный подход к ТН с благоприятным соотношением «пользы/риска». Однако тщательно спланированное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование все еще не проведено. Для определения оптимальной дозы БТА, продолжительности лечения и терапевтической эффективности, времени и показаний к повторной инъекции необходимы дополнительные исследования [71]. На сегодняшний день использование БТА может представлять собой новую терапевтическую стратегию в лечении нейропатической боли, когда обычные фармакологические инструменты неэффективны. Тем не менее необходимы большие и хорошо разработанные клинические испытания, чтобы рекомендовать применение БТА для облегчения нейропатической боли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ботулинический токсин сегодня уже нашел очень широкое применения во всех областях медицины, но мы абсолютно уверены, что в дальнейшем этот удивительный препарат, который привлекает внимание ученых всего мира, благодаря своему уникальному механизму действия приобретет еще больше показаний. Именно благодаря механизму действия перед учеными открываются удивительные перспективы его дальнейшего использования. Мы поделились мировым и собственным опытом применения БТА в рамках как разрешенных показаний, так и off label. Дальнейшие исследования необходимы для понимания точных анальгетических механизмов, оценки эффективности и выявления осложнений от применения ботулинического токсина при хронических болевых расстройствах. Ведь боль, которая сопровождает огромное количество заболеваний, это не только самая распространенная жалоба пациентов. Хроническая боль (ХБ) наиболее часто инвалидизирует больного и снижает качество его жизни. Порой в нашей практике встречаются пациенты с тяжелыми и неизлечимыми заболеваниями, с инвалидизирующими функциональными расстройствами, но на вопрос, от чего больной больше всего страдает, он отвечает: «Если бы не боль, то все было бы хорошо». 

## ЛИТЕРАТУРА

- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuro Toxicology*, 2005, 26: 785–793.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*, 1993, 33: 48–56.
- Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain*, 2001, 91: 195–199.
- Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache*, 1998, 38(6): 468–471.
- Silberstein SD. Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother*, 2001, 2(10): 1649–1654.
- Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*, 2003, 43(Suppl 1): 9–15.
- Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005, 63: 180–5.
- Durham PL, Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache*, 2011, 51(10): 1573–7.
- Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*, 2006, 122(3): 315–25.
- Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vaso-
- Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(11): 1403–6.
- Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon*, 2000, 38(2): 245–58.
- Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*, 2003, 43(Suppl 1): 9–15.
- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, 2005, 26(5): 785–93.
- Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on cap-

- saicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*, 2006, 122(3): 315–25.
16. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*, 2009, 141(1–2): 60–9.
  17. Артеменко А.Р., Орлова О.Р. Ботулинический токсин типа А: расширение возможностей терапии первичных головных болей. *Врач*, 2007, 5: 40–3.
  18. Brin MF, Swope DM, O'Brian C et al. Botox for migraine: double blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia*, 2000, 20: 421–422.
  19. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2005, 45: 293–307.
  20. Farinelli I, Coloprisko G, De Filippis S, Martelletti P. Longterm benefits of botulinum toxin type A (BOTOX) in chronic daily headache: a five-year long experience. *J Headache Pain*, 2006, 7: 407–412.
  21. Porta M, Camerlingo M. Headache and botulinum toxin. *J Headache Pain*, 2005, 6: 325–327.
  22. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*, 2000, 40: 445–450.
  23. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: A safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*, 2010, 50: 1406–1418.
  24. Blumenfeld A, Stark R, Adams AM, Orejudos A and Aurora S. Efficacy and Safety of Onabotulinumtoxin A in an Open-Label Study for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adult Patients: COMPEL (P2. 178). *Neurology*, 2017, April 18, 88(16) Supplement P2: 178.
  25. Stamelou M, Edwards M, Hallett M, Bhatia K. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012, 135(6): 1668–81.
  26. Camargo CH, Teive HA, Becker N, Baran MH, Scola RH, Werneck LC (J) Cervicaldystonia: clinical and therapeutic features in 85 patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66: 15–21.
  27. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Park Relat. Disord*, 2014, 20: 405–8.
  28. Орлова О.Р., Дубанова Е.А., Моренкова А.Е. Клинико-физиологический анализ краниальной дистонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2000, 4: 66–68.
  29. Орлова О.Р. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. М., 2000.
  30. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Loi M, Cossu G, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*, 2006, 129: 2697–708.
  31. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl*, 1997, 6: 146–168.
  32. Lu CS, Chen RS, Tsai CH. Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc*, 1995, 94: 189–192.
  33. Reija M, Telarovic S. Botulinum toxin type-A and pain responsiveness in cervical dystonia: a dose response study. *Mov Disord*, 2005, 20(Suppl. 10): S23, ABS-P77.
  34. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*, 2013 Apr 5, 306: 124–46.
  35. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol*, 2006 Dec, 13(Suppl 4): 1–9. Review. PubMed PMID: 17112344.
  36. Charles PD, Adler CH, Stacy M, Comella C, Jankovic J, Adams AM, Schwartz M, Brin MF, Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of Onabotulinumtoxin A Efficacy). *J Neurol*, 2014, 261: 1309–1319.
  37. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord*, 1991, 6: 119–126. doi: 10. 1002/mds. 870060206.
  38. Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins – an evidence-based review. *Pain Med*, 2011, 12: 1594–1606. doi: 10. 1111/j. 1526-4637. 2011. 01245. x
  39. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*, 1991, 41: 1088–1091.
  40. Brashear A, Elovic EP, Earl NL, Liu C, Dimitrova R. Onabotulinumtoxin A reduces pain in patients with upper limb poststroke spasticity. Abstracts. *Toxicon*, 2015, 93: S2–S67. Presented at the 2nd Meeting of the International Neurotoxin Association (INA), 2015, Lisbon, Portugal.
  41. JorgWissel, MD, Vaidyanathan Ganapathy, PhD, MPharm, Anthony B. Ward, MD, FRCP, Jorgen Borg, MD, PhD, Per Ertzgaard, MD, Christoph Herrmann, MD, Anders Haggstrom, MD, Mohamed Sakel, MD, Julia Ma, PhD, Rozalina Dimitrova, MD, MPH, Antony Fulford-Smith, MB, BS, MRCPG, and Patrick Gillard, PharmD, MS, OnabotulinumtoxinA Improves Pain in Patients With Post-Stroke Spasticity: Findings From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 52 No. 1 July 2016. p. 17–26.
  42. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Костенко Е.В. Спастичность: клиника, диагностика и комплексная реабилитация с применением ботулинотерапии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. 272 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
  43. Костенко Е.В. Научное обоснование эффективности медико-социальной реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы в условиях специализированного амбулаторно-поликлинического учреждения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013.
  44. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Постинсультная спастичность нижней конечности: комплексная реабилитация пациентов с применением ботулотоксина (онаботулотоксин А). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, 2014, 114(10): 39–49.
  45. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89: 16–25.
  46. Gerwin R. Myofascial pain syndrome: here we are, where must we go? *J Musculoskeletal Pain*, 2010, 18: 329–347.
  47. Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Dysport myofascial pain study group. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*, 2006, 125: 82–88.
  48. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61: 774–778.
  49. Коновалова З.Н., Орлова О.Р. Тезисы. Применение ботулотоксина типа А (БТА) при реабилитации пациентов с миофасциальными болевыми синдромом. Доброхотовские чтения: Материалы I международной научной конференции. Глав. ред. Б.А. Абусуева. Махачкала: ИЦ «Мастер» (ИП Дидковская Н.В.), 2016: 131–135.
  50. Коновалова З.Н., Орлова О.Р. Миофасциальные болевые синдромы: лечение локальными инъекциями ботулотоксина типа А (Релатокс). *Метаморфозы*, 2015, 10: 82–86.
  51. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61: 774–778.
  52. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology*, 2001, 56: 1290–1293.
  53. Freund BJ, Schwartz M. Use of botulinum toxin in chronic whiplash-associated disorder. *Clin J Pain*, 2002, 18(6 Suppl): S163–S168.
  54. Применение препарата Диспорт® (БТА) для лечения локального мышечного гипертонуса при фокальных дистониях, спастичности и других мышечно-тонических синдромах. *Метаморфозы*, 2015, 10: 70–80.
  55. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed., IASP Press: Seattle, WA, USA, 1994.
  56. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in post-herpetic neuralgia: A parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain*, 2013, 29: 857–864.
  57. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Headache Pain*, 2013, 14: 72.
  58. Brown EA, Schütz SG, Simpson DM. Botulinum toxin for neuropathic pain and spasticity: An overview. *Pain Manag*, 2014, 4: 129–151.
  59. Intiso D, Basciani M, Santamato A, Intiso M, Di Rienzo F. Review Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro Rehabilitation. *Toxins*, 2015, 7: 2454–2480. doi: 10. 3390/toxins7072454.
  60. Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain: A cochrane systematic review. *J Rheumatol*, 2011, 38: 409–418.
  61. Jabbari B, Maher N, Difazio MP. Botulinum toxin A improved burning pain and allodynia in two patients with spinal cord pathology. *Pain Med*, 2003, 4: 206–210.
  62. Han ZA, Song DH, Chung ME. Effect of subcutaneous injection of botulinum toxin A on spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Spinal Cord*, 2014, 52(Suppl. S1): S5–S6.
  63. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng JJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: A randomized double-blind crossover trial. *Neurology*, 2009, 72: 1473–1478.
  64. Ghasemi M, Ansari M, Basiri K, Shaigannejad V. The effects of intradermal botulinum toxin type A injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J. Res. Med. Sci.*, 2014, 19: 106–111.
  65. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann. Neurol.*, 2008, 64: 274–283.
  66. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Does botulinum toxin A make prosthesis use easier for amputees? *J. Rehabil. Med.*, 2004, 36: 238–239.
  67. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Botulinum toxin type A influences stump pain after limb amputations. *J. Pain Symptom Manag.*, 2003, 26: 1069–1070.
  68. Van Hilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middelkoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*, 2001, 56: 1762–1765.
  69. Jin L, Kollwe K, Krampfl K, Dengler R, Mohammedi B. Treatment of phantom limb pain with botulinum toxin type A. *Pain Med*, 2009, 10: 300–303.
  70. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: Initial report. *Clin. J. Pain*, 2012, 28: 108–112.
  71. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain*, 2013 Aug 21, 14: 72. doi: 10. 1186/1129-2377-14-72. Review. PMID: 23964790.