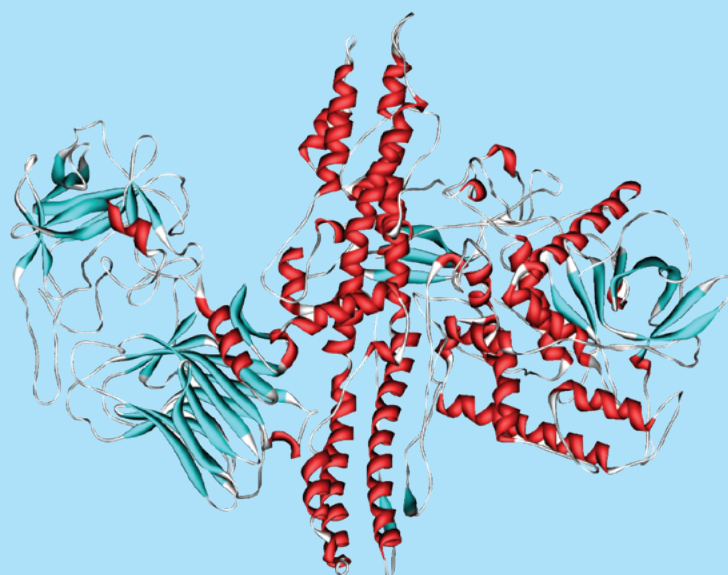


Ежеквартальное
информационно-
образовательное
издание



Вестник ботулинотерапии МООСБТ



ИСКУССТВО СОВЕРШЕННЫХ ФОРМ



*Первая в мире
жидкая форма
ботулотоксина
типа А*

- Удобная форма выпуска
- Максимальная степень очистки
- Высокая стабильность
- Заявленная активность
- Доказанная безопасность и эффективность

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических специалистов. РУ № ЛП-005821

Реклама

ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ

**Внукова
Ольга
Леонидовна**

аспирант
кафедры кожных
болезней и
косметологии
ФПДО РНИМУ,
Москва



**Потекаев
Николай
Николаевич**

д.м.н., профессор,
заведующий
кафедрой кожных
болезней и
косметологии
ФПДО РНИМУ,
Москва



**Яковлева
Полина
Николаевна**

невролог,
член МООСБТ,
Центральный
институт ботулино-
терапии и актуаль-
ной неврологии
(ЦИБИАН),
Москва



**Орлова
Ольга
Ратмировна**

д.м.н., президент
МООСБТ,
профессор кафедры
нервных болезней
ИПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»,
Москва



**Коновалова
Загидат
Наримановна**

к.м.н.,
член МООСБТ,
невролог
Центральный институт
ботулинотерапии
и актуальной невро-
логии (ЦИБИАН),
Москва



В настоящее время расширяется спектр применения ботулинического нейротоксины в клинической медицине. Так, например, использование БНП с целью противоболевого воздействия при некоторых патологиях

оказывается эффективным методом терапии. И хотя существует множество препаратов и методик, которые уменьшают боль с различными точками приложения, лечение некоторых видов боли, например невралгии, остается не до конца решенной

задачей. В этой связи интересен противоболевой эффект нейротоксина, который был отражен в клинических исследованиях при различных состояниях, сопровождающихся невралгией, таких как постгерпетическая невралгия, диабетическая невропатия,



ВЕСТНИК
БОТУЛИНОТЕРАПИИ
МООСБТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Залымова З.А., Казань
Капулер О.М., Уфа
Костенко Е.В., Москва
Красавина Д.А., Санкт-Петербург
Наприенко М.В., Москва
Орлова О.Р., Москва
Похабов Д.В., Красноярск
Тимербаева С.Л., Москва
Хасанова Д.Р., Казань
Хатькова С.Е., Москва
Юцковская Я.А.,
Владивосток–Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Антипенко Е.А., Нижний Новгород
Дутикова Е.М., Москва
Жабоева С.Л., Казань
Котляров В.В., Пятигорск–Москва
Коновалова З.Н., Москва
Новиков Д.В., Владивосток
Рахимуллина О.А.,
Казань–Москва
Саксонова Е.В., Москва
Саромыцкая А.Н., Волгоград
Сойхер М.И., Москва
Суровых С.В., Москва

Фальковский И.В., Хабаровск
Филиппова Л.И.,
Нижний Новгород
Шперлинг Л.И., Новосибирск
Щелокова Е.Б., Москва

посттравматическая невралгия, невралгия тройничного нерва [1–3].

Согласно определению Международной ассоциации боли невропатической считают боль (НБ), вызванную заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы [3].

Патофизиология невропатической боли

Патофизиологической основой НБ являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости в спинном и головном мозге (рис. 1) [4, 5].

НБ характеризуется различными расстройствами поверхностной чувствительности, среди которых выделяют позитивные и негативные сенсорные симптомы (табл.).

Диагностика невралгии

Наибольшую диагностическую ценность в диагностике НБ представляет сбор жалоб, анамнеза и осмотр пациента. Важно уточнить характер,

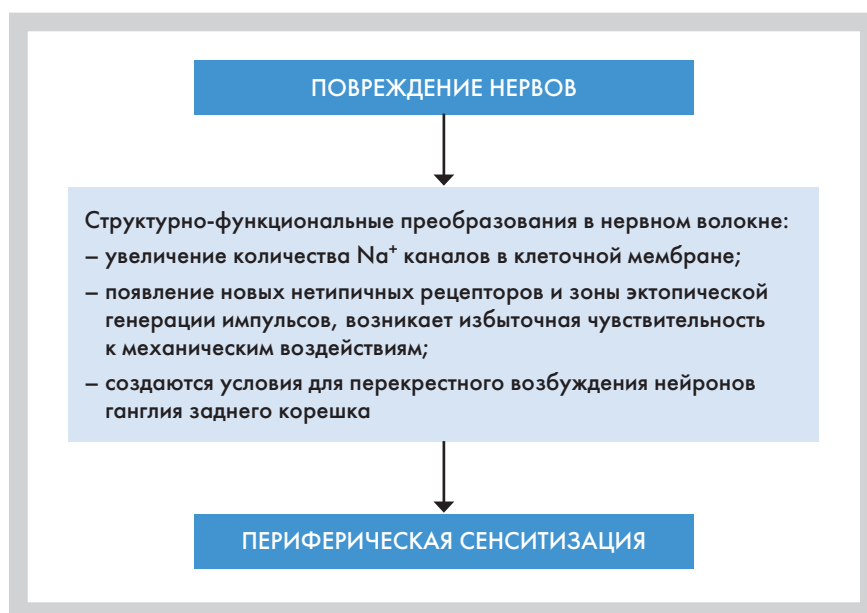


Рис. 1. Механизм возникновения НБ

локализацию болевых ощущений, выявить источники боли – как основной, так и дополнительный (при наличии). Необходимо оценить качественные и количественные ее характеристики: интенсивность, «картина» боли (описание болевых и сенсорных ощущений пациентом), а также эмоционально аффективную составляющую этих ощущений. Помимо этого следует оценивать

длительность болевого синдрома; изменение боли и сенсорных нарушений во времени; уточнять факторы, приводящие к усилению и ослаблению боли. При осмотре пациента также необходимо оценивать наличие признаков болевого поведения, присутствие коморбидных болей или существующих независимо эмоционально-аффективных расстройств, обусловленных болью

Таблица. Позитивные и негативные сенсорные симптомы

Позитивные симптомы, симптомы патологического усиления, симптомы «+»	Негативные симптомы (симптомы снижения чувствительности), «симптомы выпадения», симптомы «–»
- Аллодиния – возникновение болевого ощущения в ответ на воздействие неболевых раздражителей, выделяют контактные (тактильная/механическая или температурная аллодиния), вызванные движением (двигательная (кинезиогенная) аллодиния) - Гипералгезия – повышенная чувствительность к стимулам: интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны иннервации поврежденного участка нервной системы (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералгезия) - Гиперестезия – повышенная чувствительность к различным стимулам, не адекватная вызвавшему их раздражителю - Гиперпатия – усиленное или измененное ощущение с эмоционально неприятным оттенком, которое может продолжаться после прекращения нанесения болевого, тактильного или температурного раздражения, при этом порог чувствительности может быть повышен - Дизестезия – аномальное, неприятное (в отличие от парестезии) сенсорное ощущение, самопроизвольное или спровоцированное - Парестезия – спонтанное или вызванное легким тактильным, термическим раздражением, движением; ощущение в виде покалывания, ползания мурашек, сдавливания, стягивания в каком-либо участке тела - Спонтанная боль – боль, возникающая без какого-либо внешнего воздействия	- Гипоалгезия, аналгезия – частичная или полная утрата болевой чувствительности - Гипоестезия, анестезия – частичное или полное нарушение отдельных или нескольких видов чувствительности (тактильной, температурной, проприоцептивной, вибрационной)

нарушений сна, степень социальной дезадаптации [4–7]. Дополнительно применяют специальные опросники и шкалы для верификации и количественной оценки НБ (шкала ВАШ, шкала Мак-Гилла), электроэнцефалографию (ЭНМГ), исследование соматосенсорных вызванных потенциалов головного и спинного мозга, рентгеновскую компьютерную и магнитно-резонансную томографию и другие инструментальные вспомогательные методы. Они позволяют уточнить характер, ло-

кализацию и выраженность поражения нервной системы [8–9].

Фармакотерапия невропатической боли

Выделяют 5 групп препаратов, обладающих доказанной эффективностью в терапии НБ.

Первая группа – антидепрессанты – трициклические (ТЦА) и ингибиторы обратного захвата серотонина и

норадреналина (ИОЗСН); антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин) (сила рекомендаций А).

Вторая и третья группы – опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, морфин).

Четвертая группа – препараты для локального применения (пластыри, мази, пластины с 5% лидокаином или 8% капсаицином).

Пятая группа – ботулинический токсин типа А (подкожные инъекции) (сила рекомендаций В).

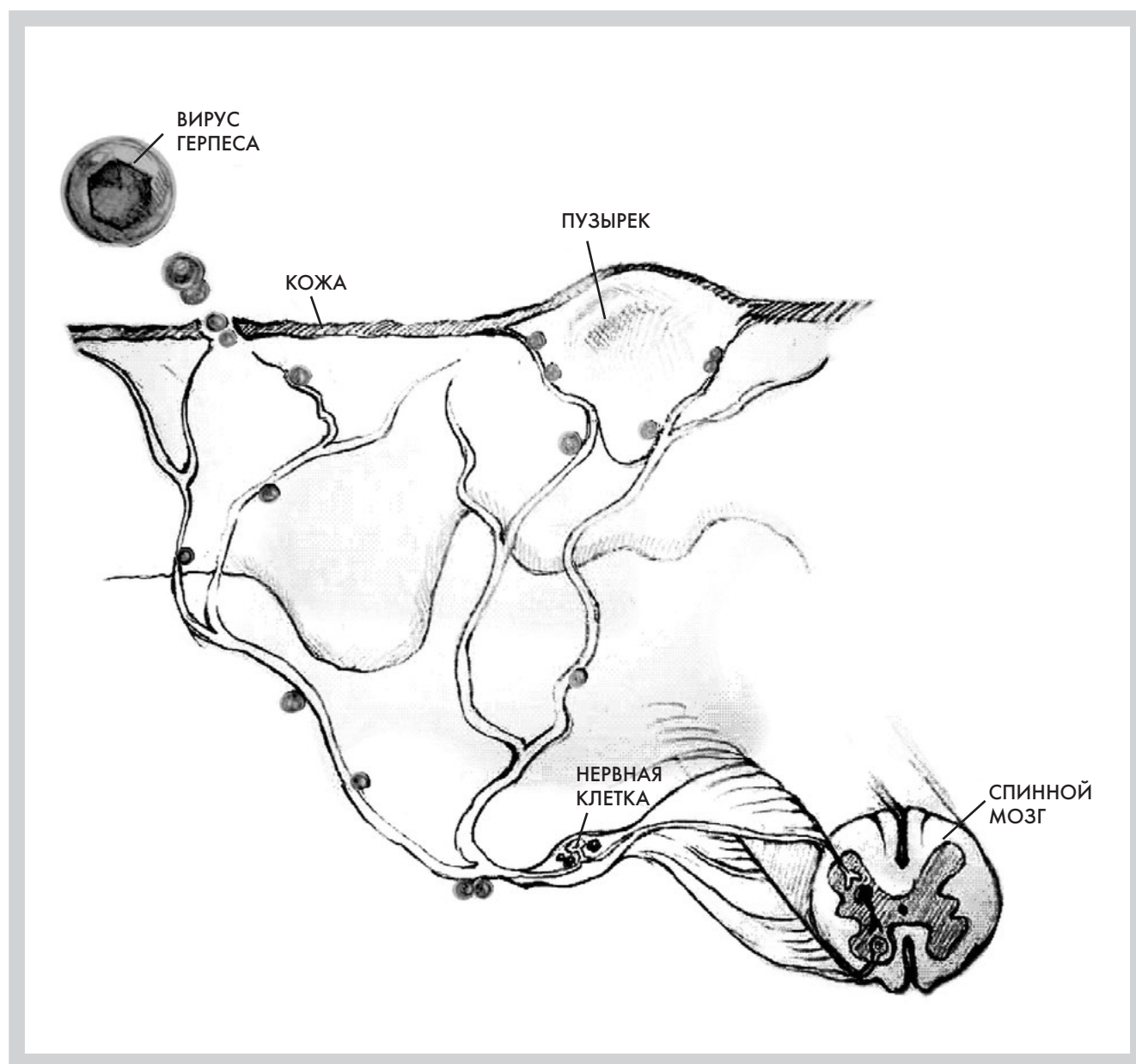


Рис. 2. Реактивация вируса *varicella zoster* (VZ) и поражение кожи при опоясывающем герпесе (ОГ). Важно отметить, что боль, зуд, чувство жжения у пациентов при ОГ появляются чаще даже до возникновения высыпаний – продромальный период. В это время вирус *Varicella-zoster* из задних корешков и чувствительных узлов спинномозговых и черепных нервов (где пожизненно персистирует вирус VZ) проникает в кожу и слизистые оболочки

Механизмы антиноцицептивного действия ботулинического токсина

Механизмы антиноцицептивного действия ботулинического токсина до конца не ясны. В нескольких исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что БоНТ/А ингибирует высвобождение нейромедиаторов, регулирующих боль и воспаление, и способствует уменьшению только боли и отека [6–7].

Уэлч и соавт. заметили, что ботулотоксин ингибирует высвобождение вещества Р, которое играет одну из ключевых ролей в поддержании воспаления [8]. Помимо вещества Р после применения БТА снижается секреция пептида CGRP, являющегося нейротрансмиттером, продуцируемым С-волоками, нейронами дорсальных корневых ганглиев. Они способствуют периферической сенсibilизации во время воспаления и косвенно снижают центральную сенсibilизацию [9]. Эти нейромедиаторы могут воздействовать на кровеносные сосуды и вызывать их расширение. БТА также эффективен в ингибировании высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат [10–11].

Механизм обезболивающего действия БТА также связан со способностью

подавлять экспрессию ванилоидных рецепторов (TRPV1), расположенных на поверхности периферических ноцицепторов и отвечающих за возникновение и поддержание гипералгезии вследствие нейрогенного воспаления [12]. Кроме того обсуждается центральный механизм действия препарата [12–13].

Постгерпетическая нейропатия (ПГН)

В нашем исследовании мы изучали эффективность ботулотоксина (препарат Миотокс®) при таком частом виде периферической невралгии – *постгерпетическая невралгия* (ПГН). Это осложнение опоясывающего герпеса, которое чаще всего развивается у пожилых людей, у лиц с иммунодефицитом либо при несвоевременном и неадекватном лечении опоясывающего герпеса [14–15].

На рис. 2 показана реактивация вируса *varicella zoster* (VZ) и поражение кожи при опоясывающем герпесе.

ПГН проявляется положительными и отрицательными сенсорными симптомами разной степени выраженности. Эти сенсорные нарушения могут самопроизвольно проходить через 6–8 недель, но иногда остаются на всю жизнь, причиняя страдания не только больному, но и всей его семье.

Клинический случай применения ботулотоксина А (Миотокс®) при постгерпетической невралгии

Пациентка Г., 81 год. Жалобы на интенсивную постоянную боль в области левой молочной железы, левой подмышечной впадины, боль и дискомфорт при незначительном прикосновении в этой зоне. Боль усиливается после негативных эмоций, изменения температуры в помещении. Больная испытывает ощущение жжения и онемения в области внутренней поверхности плеча, раздражительность, тревожность, нарушение сна. Страдает 4 месяца. После перенесенного переохлаждения в этой области появилась боль, а через несколько дней – обширные высыпания в виде пузырей (рис. 3).

Пациентке был поставлен диагноз – опоясывающий герпес В02. Проведено следующее лечение: Валацикловир 1000 мг 3 раза/сут. в течение 7 дней; НПВС внутрь; витамины группы В, внутримышечно № 10; местно раствор Фулцидин 2 раза в день 7 дней; мазь, содержащая Ацикловир, 7 дней 2 раза в день. После разрешения высыпаний выраженность болевых ощущений не изменилась, в течение последнего месяца принимает Прегабалин 300 мг в сутки.



Рис. 3. Пациентка Г., 81 год, высыпания в области левой молочной железы (А); левой подмышечной впадины (Б, В) в острый период ОГ



Рис. 4 (А–В). Белым цветом выделена зона ПГН, нанесена разметка, по которой вводился БНП А

Локальный статус: в области груди, 2–3-е межреберье слева, левой подмышечной впадины, а также в области спины, 2–3-е межреберье, отмечаются участки гиперпигментации, множество рубцов неправильной формы. Пигментация также визуализируется в области проксимальной трети внутренней поверхности плеча.

Осмотр невролога: была определена граница боли и аллодинии слева методом фон Фрея (2–3-е межреберье в области груди слева, левая подмышечная впадина, внутренняя поверхность левого плеча, спина, 2–3-е межреберье слева, до паравертебральной линии). Выделена зона с наиболее

выраженными болевыми ощущениями (область груди слева, 2–3-е межреберье, на 5-й латеральной срединной линии, область левой подмышечной впадины) (рис. 4).

Оценка боли по шкале ВАШ – 10. По шкале Мак-Гилла количество слов-дескрипторов – 9.

Диагноз: постгерпетическая невралгия С7-ТН2 слева.

Ввиду выраженности болевого синдрома в зоне поражения, учитывая возраст, сопутствующие заболевания пациентки и оценивая риск побочных эффектов от проводимой терапии препаратами первой линии, была назначена ботулинотерапия.

Выбор препарата на основе ботулинического нейротропина А в пользу Миотокса® был не случайным. Введение данного лекарственного средства не сопряжено с появлением субъективных ощущений в виде болезненности и жжения, которых особенно боятся пациенты, измученные болью. Это связано с особенностями лекарственной формы препарата Миотокс® – готовый раствор.

Миотокс® – первая в мире жидкая стабильная форма БТА, разрешенная к применению на территории России, производство ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия

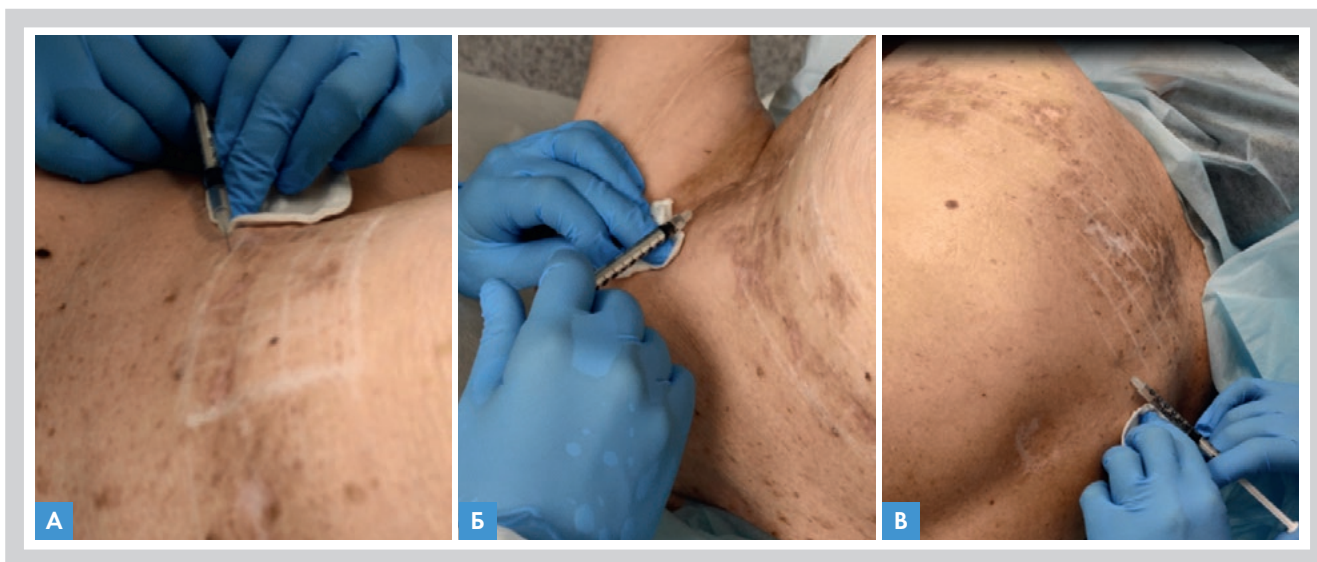


Рис. 5 (А–В). 4-й этап – ботулинотерапия. Процесс подкожного введения препарата Миотокс® согласно разметке

Ход процедуры

1-й этап. Разметка: область невралгии, определенная по методу фон Фрея, делится на равные квадраты 1 см на 1 см. Зона с наиболее выраженными болевыми ощущениями размечается 0,5 см на 0,5 см. Доза 1 ЕД препарата Миотокс® с шагом 1 см и 1 ЕД препарата Миотокс® с шагом 0,5 см в зоне наиболее выраженных сенсорных изменений. Общая доза препарата составила 150 ЕД.

2-й этап. Подготовка пациента: обработка кожи пациента антисептиком, аппликация анестезирующего крема с экспозицией 30 мин с целью минимизации ощущений прокола иглы во время инъекций.

3-й этап. Подготовка препарата: препарат Миотокс® не требует дополнительного восстановления. Снимаем защитную крышку, обрабатываем фла-

кон и набираем препарат в инсулиновые шприцы.

4-й этап. Ботулинотерапия: после повторной обработки кожи пациента вводим ботулинический токсин (Миотокс®) интрадермально 1 ЕД на вкол согласно разметке (рис. 5).

Во время процедуры пациентка не испытывала никаких ощущений.

Состояние после процедуры удовлетворительное.

Рекомендации: обработка зоны невралгии бесспиртовым антисептиком, продолжить прием Прегабалина в прежнем режиме (150 мг 2 раза в сутки), осмотр через 10 дней.

Результаты

На 10-й день после проведенной ботулинотерапии препаратом на основе

БТА Миотокс® у пациентки отмечается уменьшение выраженности гиперпигментации в области невралгии. Выраженность боли уменьшилась в два раза, ощущение жжения и онемения стало непостоянным. Интенсивность боли по шкале ВАШ 5 (50%). Родственники у пациентки отметили уменьшение тревоги, улучшение настроения.

И в заключение

Таким образом, применение ботулотоксина при постгерпетической невралгии оправдано, он имеет свои точки приложения. Уже на 10-й день отмечается снижение клинических проявлений заболевания, облегчаются страдания пациента. Нами было оценено удобство жидкой готовой формы БТА Миотокс®, а также комфорт во время введения препарата для пациента. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. – 2018. – № 4 – С. 6–7.
- [2] Саковец Т.Г. Нейропатическая боль: современные подходы к лечению // Российский журнал боли. – 2018. – № 2 (56).
- [3] Holbech J.V., Jung A., Jonsson T., et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res.* 2017 Jun 26; 10: 1467–1475.
- [4] Jensen T.S., Baron R., Haanpää M., et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011 Oct; 152 (10): 2204–5.
- [5] Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Физиология и патофизиология боли // Боль: практическое руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. – М.: Изд-во РАМН, 2011. – С. 12–30.
- [6] Fan C., Chu X., Wang L., Shi H., Li T. Botulinum toxin type A reduces TRPV1 expression in the dorsal root ganglion in rats with adjuvant-arthritis pain. *Toxicon.* 2017; 133: 116–122. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.05.001.
- [7] Favre-Guilmard C., Auguet M., Chabrier P.E. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 617: 48–53. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.047.
- [8] Marinelli S., Vacca V., Ricordy R., Ugenti C., Tata A.M., Luvisetto S., Pavone F. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes.
- [9] Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding.* C. Toth, D.E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, pp. 51–64.
- [10] Matak I., Riederer P., Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochem. Int.* 2012; 61: 236–239. doi: 10.1016/j.neuint.2012.05.001.
- [11] Bach-Rojecky L., Lackovic Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Parmacol. Biochem. Behav.* 2009; 94: 234–238. doi: 10.1016/j.pbb.2009.08.012.
- [12] Парфенов В.А., Головачева В.А. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 288 с.
- [13] Bach-Rojecky L., Salkovic-Petrusic M., Lackovic Z. Botulinum toxin type A reduces pain hypersensitivity in experimental diabetic neuropathy: Bilateral effects after unilateral injection. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 633: 10–14. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.01.020.
- [14] Whitley R.J., Volpi A., McKendrick M. et. al. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol* 2010; 48: (Suppl.1): S20–S28.
- [15] Fashner J., Bell A.L. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2011; 83 (12): 1432–1437.