

# Фокальные мышечные дистонии и ботулинотерапия: *основные новости*



Профессор Ахмадеева Лейла Ринатовна  
[www.ufaneuro.org](http://www.ufaneuro.org)

# Цель выступления

Представить информацию из **5 статей**, опубликованных в самых авторитетных международных неврологических журналах по данной теме в 2016-2017 гг.

*Ахмадеева Л.Р., 2017*

# Dystonia treatment

## Patterns of medication use in an international cohort



Sarah Pirio Richardson,  
MD  
Ashley R. Wegele, BS  
Betty Skipper, PhD  
Amanda Deligtisch, MD  
H.A. Jinnah, MD, PhD  
For the Dystonia  
Coalition Investigators

Correspondence to  
Dr. Pirio Richardson:  
spiriorichardson@salud.unm.edu

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the frequency of medication use in patients with dystonia enrolled in an international biorepository study.

**Methods:** In a cross-sectional analysis, we included 2,026 participants enrolled at 37 sites in the United States, Canada, Europe, and Australia through Project 1 of the Dystonia Coalition, an international biorepository study. The primary aim was to assess the frequency of medication classes recommended for treating patients with dystonia, and the secondary aim was to compare characteristics (disease type, age, sex, duration of disease, comorbid conditions, severity).

**Results:** Querying the database for the presence of any medication for dystonia used (includes both injectable and oral therapy), we found 73% using medications ( $n = 1,488$ ) and 27% using no dystonia medications ( $n = 538$ ). Furthermore, 61% of the total sample used botulinum toxin (BoNT) therapy alone or in combination. Differences were found in medication use patterns by dystonia type, with the lowest oral medication use in focal dystonia and highest use in generalized dystonia; by region, with highest BoNT therapy rate reported in Italy and the lowest in the Northeast region of the United States; and by focal dystonia subtype, with highest BoNT therapy alone in blepharospasm and spasmodic dysphonia (49%) and lowest in other cranial dystonia (32%).

**Conclusions:** The majority of patients with dystonia enrolled in the Dystonia Coalition Project 1 were using medications to treat their dystonia. Overall, a complex picture of medication use patterns emerged, with factors such as region, disease duration, type of dystonia, disease severity, and psychiatric comorbidities all playing a significant role. *Neurology*® 2017;88:543-550

# РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ПАЦИЕНТОВ

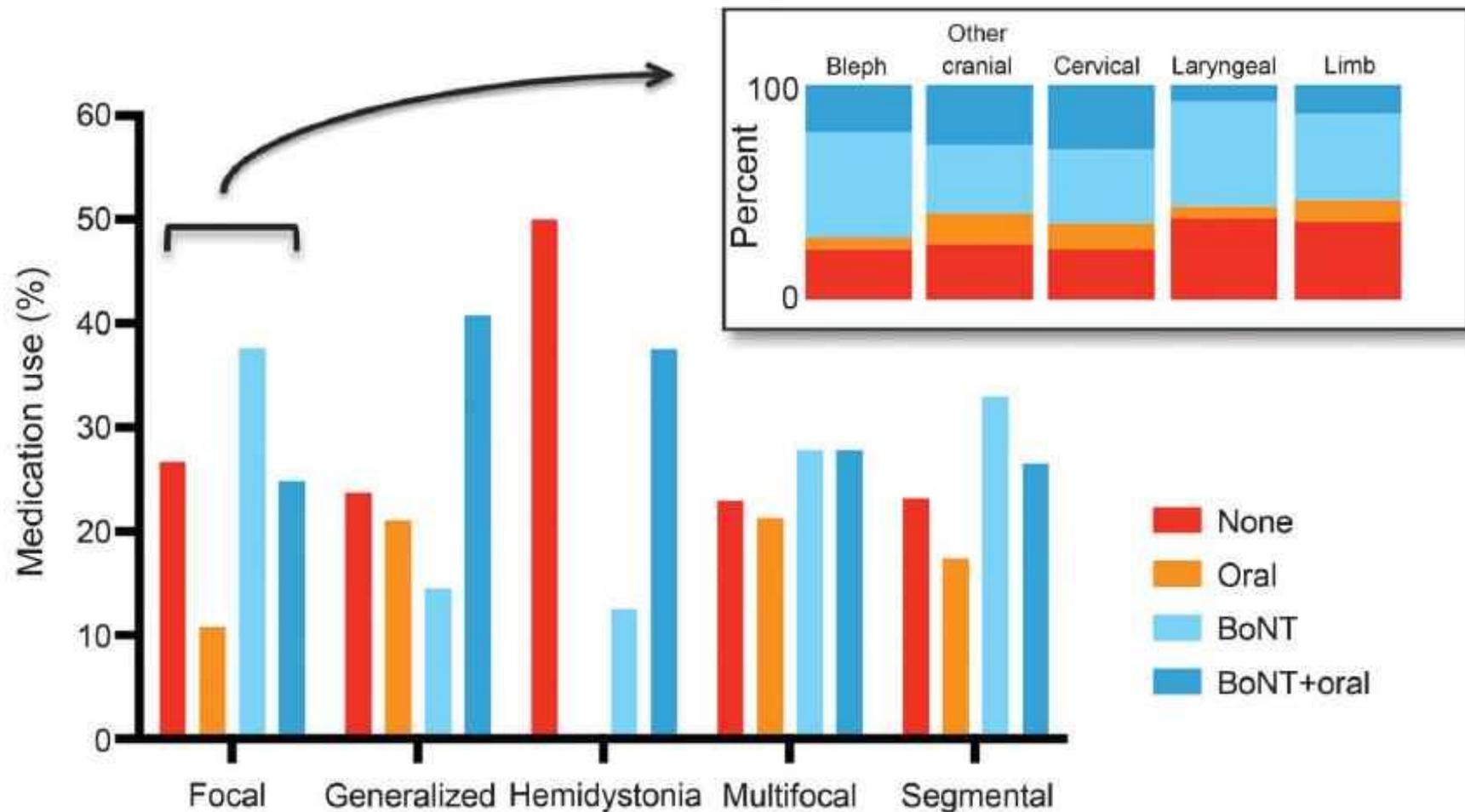
- 86% - VoNT
- 53% - оральные препараты

# РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТОГО *(САМОГО БОЛЬШОГО В МИРЕ)* ИССЛЕДОВАНИЯ

- 2026 пациентов (71% женщин)
  - 1588 из них – в США
  - Другие – Канада, Англия, Австралия, Франция, Германия, Италия
- Средний возраст – 59.4 лет
- Средний возраст начала – 45.3 лет
- Средняя длительность – 14.1 лет
- *Фокальные дистонии – 76.4%*
- *Из них 60.9% - цервикальные дистонии*

Figure 1 Medication use by dystonia type and subtype

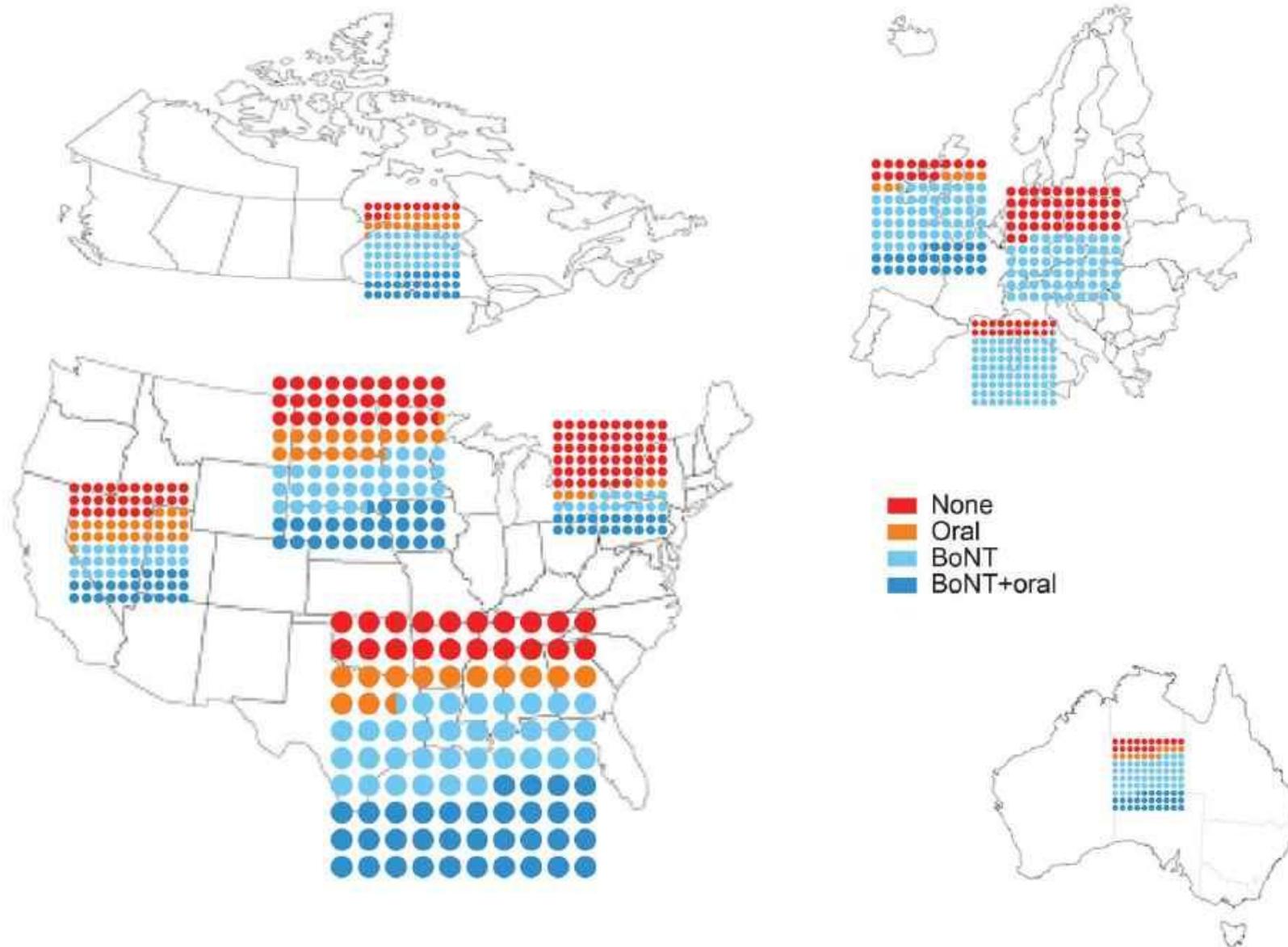
Ахмадеева Л.Р., 2017



Main graph shows medication use by dystonia type (n = 2,001 with 25 missing values) with percentage used along the y-axis. Inset shows percentage of no medication use and medication use by class for each subtype of focal dystonia (n = 1,528 with 473 nonfocal dystonia and 25 missing). Other cranial includes lower cranial dystonia and Meige syndrome. For each focal dystonia subtype, percentages for none, oral, botulinum toxin (BoNT), and BoNT plus oral: blepharospasm, 23.6%, 5.5%, 48.8%, and 22.1%, respectively; other cranial, 25.8%, 14.4%, 31.8%, and 28.0%; cervical, 23.4%, 12.2%, 34.3%, and 30.1%; laryngeal, 37.9%, 5.5%, 48.9%, and 7.7%; and limb, 36.3%, 10.2%, 40.1%, and 13.4%.

Figure 2 Dystonia medication use plotted by region

Ахмадеева Л.Р., 2017

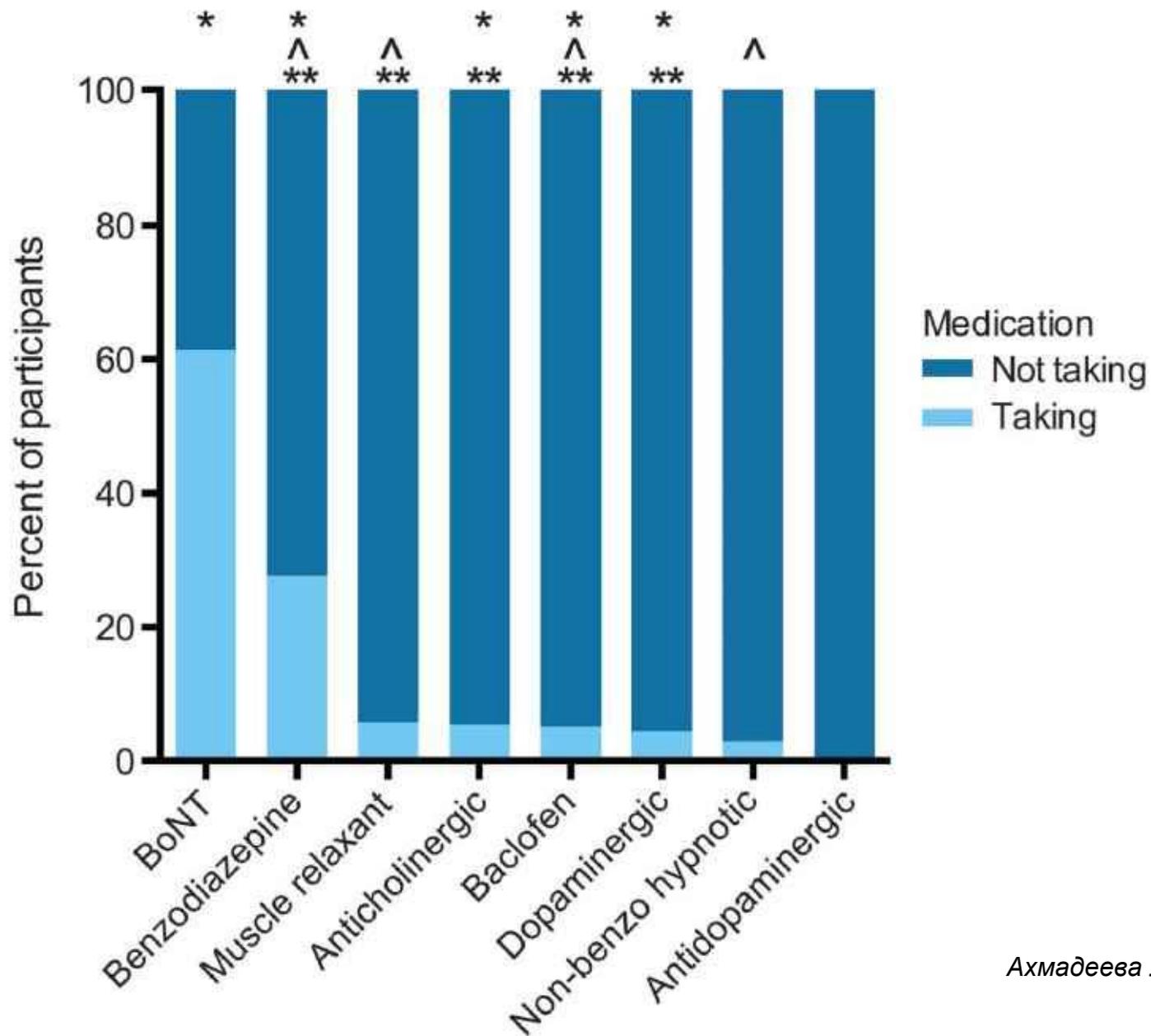


The individual region plots are approximately scaled to reflect number of participants in each region (actual numbers: North-east n = 145; Midwest n = 477; South n = 782; West n = 184; Canada n = 72; Australia n = 19; France n = 130; Germany n = 158; Italy n = 56; England excluded because of small number [n = 3];  $p < 0.0001$ ). BoNT = botulinum toxin.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТОГО **(САМОГО БОЛЬШОГО В МИРЕ)** ИССЛЕДОВАНИЯ

- 73% пациентов с дистониями получают медикаментозное лечение, рекомендованное для лечения дистоний
- Многие отметили уменьшение эффекта через 9.5 недель (несмотря на декларируемые 12 недель)

Figure 3 Medication use by class



Ахмадеева Л.Р., 2017

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Более  $\frac{1}{4}$  пациентов с дистониями не получают лечения
- Требуется больше образовательных программ для врачей и для пациентов

## A mixed treatment comparison to compare the efficacy and safety of botulinum toxin treatments for cervical dystonia

Ахмадеева Л.Р., 2017

Yi Han<sup>1</sup> · Andrea L. Stevens<sup>1</sup> · Khashayar Dashtipour<sup>2</sup> · Robert A. Hauser<sup>3</sup> · Zoltan Mari<sup>4</sup>

Received: 5 November 2015 / Revised: 23 January 2016 / Accepted: 25 January 2016 / Published online: 25 February 2016  
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

**Abstract** A systematic pair-wise comparison of all available botulinum toxin serotype A and B treatments for cervical dystonia (CD) was conducted, as direct head-to-head clinical trial comparisons are lacking. Five botulinum toxin products: Dysport<sup>®</sup> (abobotulinumtoxinA), Botox<sup>®</sup> (onabotulinumtoxinA), Xeomin<sup>®</sup> (incobotulinumtoxinA), Prosigne<sup>®</sup> (Chinese botulinum toxin serotype A) and Myobloc<sup>®</sup> (rimabotulinumtoxinB) have demonstrated efficacy for managing CD. A pair-wise efficacy and safety comparison was performed for all toxins based on literature-reported clinical outcomes. Multi-armed randomized controlled trials (RCTs) were identified for inclusion using a systematic literature review, and assessed for comparability based on patient population and efficacy outcome measures. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) was selected as the efficacy outcome measurement for assessment. A mixed treatment comparison (MTC) was conducted using a Bayesian hierarchical model allowing indirect comparison of the interventions. Due to the limitation of available clinical data, this study only investigated the main effect of toxin treatments without explicitly considering potential confounding factors such as gender and formulation

differences. There was reasonable agreement between the number of unconstrained data points, residual deviance and pair-wise results. This research suggests that all botulinum toxin serotype A and serotype B treatments were effective compared to placebo in treating CD, with the exception of Prosigne. Based on this MTC analysis, there is no significant efficacy difference between Dysport, Botox, Xeomin and Myobloc at week four post injection. Of the adverse events measured, neither dysphagia nor injection site pain was significantly greater in the treatment or placebo groups.

**Keywords** Cervical dystonia · Botulinum toxin · TWSTRS · Mixed treatment comparison

### Introduction

Cervical dystonia (CD), formerly referred to as spasmodic torticollis, is a condition characterized by simultaneous and sustained contractions of both agonist and antagonist muscles of the neck [1]. The majority of patients complain of pain, which is not a common feature of other focal

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- США (5 авторов из NY, CA, FL, MD)
- **ПЕРВОЕ** систематическое сравнение попарно 5 ботулотоксинов: Botox, Dysport, Xeomin, Prosigne, Myobloc
- Рандомизированные контролируемые исследования
- Исследования, где проводилась количественная оценка выраженности цервикальной дистонии с использованием шкалы Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)
- Финансирование этой работы было от компании Ipsen Biopharmaceuticals, Inc

*Ахмадеева Л.Р., 2017*

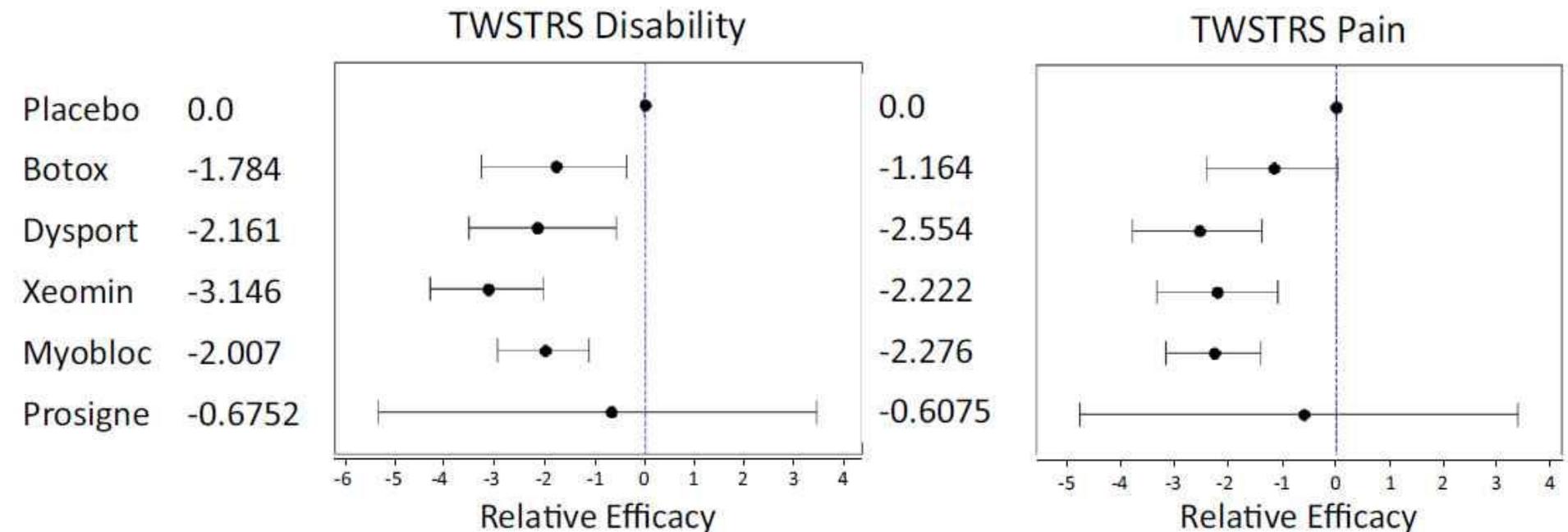
# РЕЗУЛЬТАТЫ по безопасности

- При грамотном введении все препараты БТА переносились хорошо
- Побочные явления включали избыточную слабость мышц, боль в месте инъекции (**не различающуюся между токсинами и плацебо**), сухость во рту, дисфагию и утомляемость
- Дисфагия встречалась при инъекциях в переднюю группу мышц шеи, могла приводить к изменениям в диете и аспирации

**Table 3** Adverse event MTC results

Log odds ratio (LOR)	Dysphagia			Injection site pain		
	Median	95 % CI low	95 % CI high	Median	95 % CI low	95 % CI high
Botox	1.012	-0.3997	2.855	1.076	-0.6695	3.065
Dysport	2.212	0.8621	4.108	0.9522	-0.01974	2.016
Xeomin	2.086	0.347	4.349	0.1427	-1.123	1.611
Myobloc	2.144	1.116	3.818	0.2664	-0.5163	1.027
Prosigne	1.293	-1.264	4.366	-2.238	-5.726	1.417

Incidence of dysphagia and injection site pain measured at 4 weeks post injection

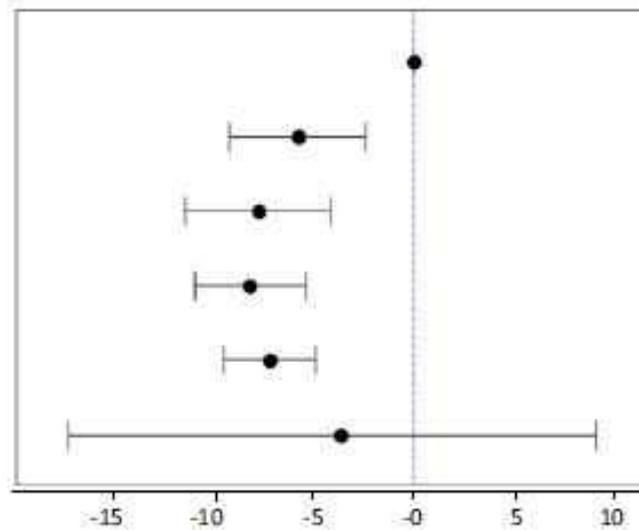


# РЕЗУЛЬТАТЫ

- 11 РКИ
- Оценка через 4 недели после инъекций
- 1295 пациентов
  - Myobloc – placebo            4 РКИ
  - Dysport – placebo            2 РКИ
  - Xeomin – placebo            1 РКИ
  - Dysport – Botox            1 РКИ
  - Prosigne – Botox            1 РКИ
  - Myobloc – Botox            2 РКМ

TWSTRS Total

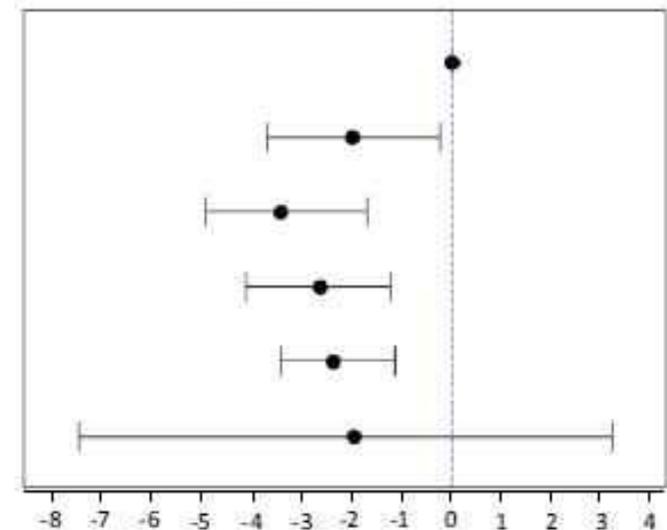
Placebo	0.0
Botox	-5.779
Dysport	-7.761
Xeomin	-8.215
Myobloc	-7.221
Prosigne	-3.645



Relative Efficacy

TWSTRS Severity

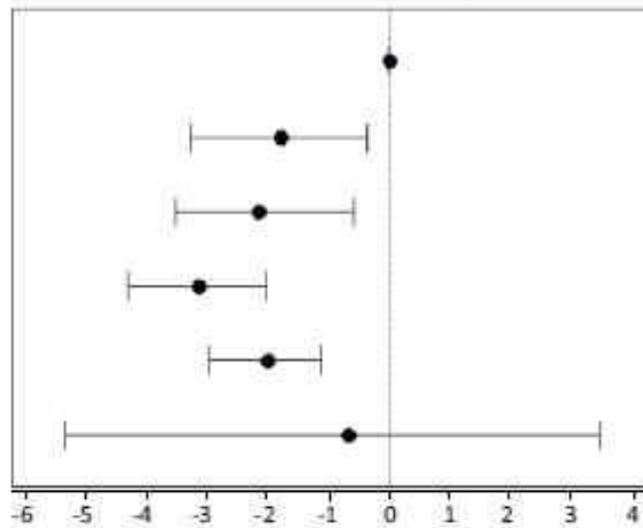
Placebo	0.0
Botox	-2.007
Dysport	-3.439
Xeomin	-2.645
Myobloc	-2.383
Prosigne	-1.972



Relative Efficacy

TWSTRS Disability

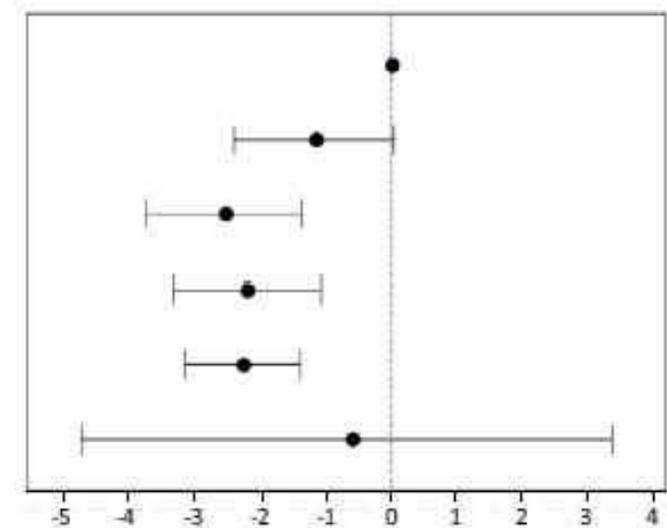
Placebo	0.0
Botox	-1.784
Dysport	-2.161
Xeomin	-3.146
Myobloc	-2.007
Prosigne	-0.6752



Relative Efficacy

TWSTRS Pain

Placebo	0.0
Botox	-1.164
Dysport	-2.554
Xeomin	-2.222
Myobloc	-2.276
Prosigne	-0.6075



Relative Efficacy

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Показана одинаковая эффективность у всех ботулотоксинов кроме Prosigne по сравнению с плацебо
- По всем БТ кроме Prosigne улучшение по TWSTRS (медиана), было в диапазоне - 5.78, -8.22
- Четко показано *отсутствие статистически значимых различий между этими токсинами по прямым и побочным эффектам*

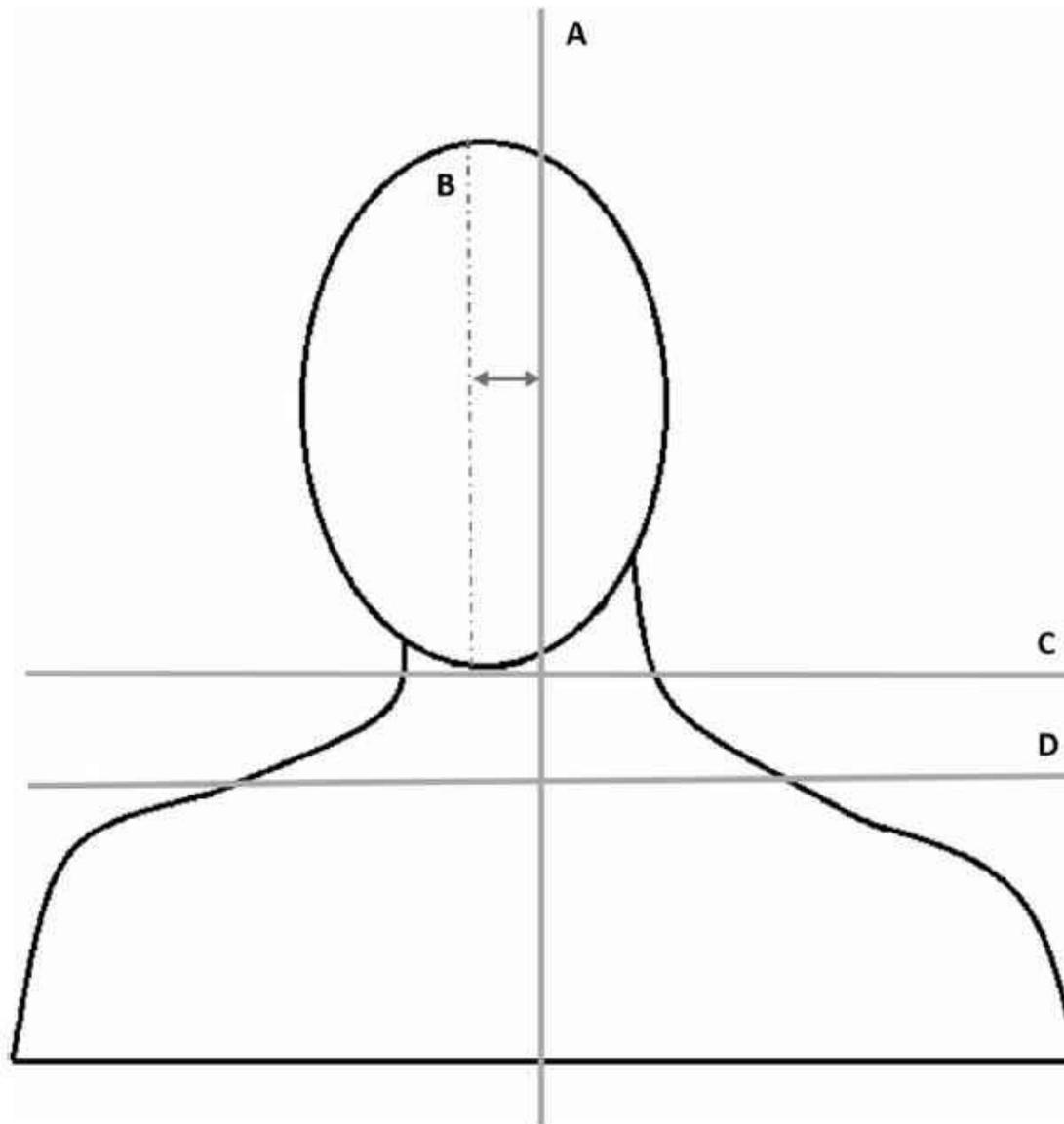
## The occurrence of lateral shift in cervical dystonia

Marcello Esposito<sup>1</sup> · Silvio Peluso<sup>1</sup> · Raffaele Dubbioso<sup>1</sup> · Roberto Allocca<sup>1</sup> ·  
Filippo Iorillo<sup>1</sup> · Antonietta Coppola<sup>1</sup> · Lucio Santoro<sup>1</sup>

Received: 20 October 2016 / Accepted: 16 December 2016 / Published online: 4 January 2017  
© Springer-Verlag Italia 2016

**Abstract** Aim of this study is to identify factors contributing the occurrence of neck lateral shift (LS) in patients with cervical dystonia (CD). A retrospective analysis focused on the treatment with botulinum toxin (BTX) was conducted on 38 consecutive idiopathic CD patients comparing subjects with and without LS. The main result was the evidence of a significantly higher BTX inter-side dose difference in patients with LS suggesting that this uncommon phenotype may be an artifact of chronic therapy with BTX.

the head moves laterally from the midline and the base of the neck is parallel to the base of the head (Fig. 1). Based on Reichel's description of CD phenomenology, LS is the result of a combination between laterocollis and contralateral laterocaput [2]. LS is an uncommon phenotype compared to laterocollis and torticollis and it is considered a rather unusual presentation at the onset of CD; sagittal shift seems also to be an uncommon phenotype and it is often associated to neurodegenerative disease [3]. Clinical course of idiopathic CD often shows changes of the



Ахмадеева Л.Р., 2017

**Fig. 1** Lateral shift phenotype: **a** *midline* of the trunk; **b** *midline* of the head; **c** axial plane running through the *base* of the head; **d** axial plane running through the *base* of the neck. *Arrows* show the lateral shift of the head from the *midline*

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиника университета Неаполя (Италия)
- 38 пациентов с идиопатической (первичной) цервикальной дистонией
  - Латеральный шифт - у *11 пациентов*
  - Нет латерального шифта – у *27 пациентов*
- Ни у кого не было шифта в начале терапии
- Все получали только абоботулотоксин (Диспорт)

Age, years $\pm$ SE	60.5 $\pm$ 3.7	59.9 $\pm$ 2.9	0.9
Gender, M/F	6/5	12/15	0.2
Disease duration, years $\pm$ SE	10.7 $\pm$ 2.1	12.2 $\pm$ 1.8	0.6
Tsui rating scale	7.2 $\pm$ 0.8	7.8 $\pm$ 0.6	0.6
Duration of treatment, years $\pm$ SE (total)	7 $\pm$ 0.9	6.2 $\pm$ 0.9	0.5
Duration of treatment, years $\pm$ SE (before LS)	4.6 $\pm$ 0.7	NA	
BTX dose, I.U. $\pm$ 1 SE	411.4 $\pm$ 29.5	351.4 $\pm$ 15.9	0.1
IDD, I.U. $\pm$ 1 SE	192 $\pm$ 17.4	87.3 $\pm$ 17.9	<0.001
CD phenotypes, ratio (%)			
Torticollis	4/11(36.4)	8/27(29.6)	0.3
Laterocollis	7/11(63.6)	13/27(48.1)	0.2
Retrocollis	0/11(0)	4/27(14.8)	0.2
Anterocollis	0/11(0)	2/27 (7.4)	0.5
BTX injection, ratio (%)			
SCM	10/11(90.9)	25/27(92.6)	0.5
LevS	4/11(36.4)	9/27(33.3)	0.3
SC	7/11(63.6)	23/27(85.2)	0.1
TPZ	4/11(36.4)	12/27(44.4)	0.3

LS lateral shift, M male, F female, SE standard error, CD cervical dystonia, BTX botulinum toxin, SCM sternocleidomastoid muscle, TPZ trapezius muscle, LevS levator scapulae muscle, SC splenius capitis muscle, I.U. international unit, IDD inter-side dose difference, NA not applicable

# ОБСУЖДЕНИЕ

- Шифт практически не встречается в начале заболевания и может развиваться в течение нескольких лет
- Показано достоверное различие в дозах препарата, введенных *справа и слева* в сравниваемых группах (IDD)
- Не показана связь развития шифта с конкретными инъецированными мышцами, типом, выраженностью и длительностью кривошеи, дозой БТА

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Латеральный шифт – это артефакт длительной ботулинотерапии
- Предлагается врачам избегать постоянного инъекцирования *с большой разницей доз* БТА между сторонами (правой и левой) в течение длительного времени



Fig. 2 The effect of botulinum toxin suspension on lateral shift (LS): a laterocollis before LS; b LS occurrence (front side); c LS occurrence (back side); d reduction of neck shift after suspension

# Американская академия неврологии выпустила обновление рекомендаций по использованию ботулинических нейротоксинов

## Practice Guidelines

### AAN Updates Guidelines on the Uses of Botulinum Neurotoxin

#### Key Points for Practice

- OnaBoNT-A and incoBoNT-A are equally effective and should be considered for treatment of blepharospasm, and AboBoNT-A is a possibly effective treatment option.
- All FDA-approved formulations of botulinum neurotoxin are commonly used to treat cervical dystonia, despite differing evidence levels.
- Botulinum neurotoxin is effective in treating upper and lower limb spasticity in adults and improving passive function.
- OnoBoNT-A is safe and effective for increasing the number of headache-free days in patients with chronic migraine.

*From the AFP Editors*

treatment of blepharospasm. OnaBoNT-A and incoBoNT-A are equally effective and should be considered. AboBoNT-A is possibly effective and may be considered as a treatment option. There is insufficient evidence to determine the efficacy of rimaBoNT-B for the treatment of blepharospasm.

#### CERVICAL DYSTONIA

Cervical dystonia causes involuntary contractions of the neck and upper shoulder muscles. This results in abnormal postures or movements of the neck, shoulders, and head.

*Neurology*. May 10, 2016;86(19):1818-1826



# 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



David M. Simpson, MD  
 Mark Hallett, MD  
 Eric J. Ashman, MD  
 Cynthia L. Comella, MD  
 Mark W. Green, MD  
 Gary S. Gronseth, MD  
 Melissa J. Armstrong,  
 MD

David Gloss, MD  
 Sonja Potrebic, MD, PhD  
 Joseph Jankovic, MD  
 Barbara P. Karp, MD  
 Markus Naumann, MD  
 Yuen T. So, MD, PhD  
 Stuart A. Yablon, MD

Correspondence to  
 American Academy of Neurology:  
[guidelines@aan.com](mailto:guidelines@aan.com)

## ABSTRACT

**Objective:** To update the 2008 American Academy of Neurology (AAN) guidelines regarding botulinum neurotoxin for blepharospasm, cervical dystonia (CD), headache, and adult spasticity.

**Methods:** We searched the literature for relevant articles and classified them using 2004 AAN criteria.

**Results and recommendations:** Blepharospasm: OnabotulinumtoxinA (onaBoNT-A) and incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A) are probably effective and should be considered (Level B). AbobotulinumtoxinA (aboBoNT-A) is possibly effective and may be considered (Level C). CD: AboBoNT-A and rimabotulinumtoxinB (rimaBoNT-B) are established as effective and should be offered (Level A), and onaBoNT-A and incoBoNT-A are probably effective and should be considered (Level B). Adult spasticity: AboBoNT-A, incoBoNT-A, and onaBoNT-A are established as effective and should be offered (Level A), and rimaBoNT-B is probably effective and should be considered (Level B), for upper limb spasticity. AboBoNT-A and onaBoNT-A are established as effective and should be offered (Level A) for lower-limb spasticity. Headache: OnaBoNT-A is established as effective and should be offered to increase headache-free days (Level A) and is probably effective and should be considered to improve health-related quality of life (Level B) in chronic migraine. OnaBoNT-A is established as ineffective and should not be offered for episodic migraine (Level A) and is probably ineffective for chronic tension-type headaches (Level B). *Neurology*® 2016;86:1818-1826

**Table 1** BoNT preparations and FDA-approved indications

BoNT preparation	Brand name (manufacturer)	FDA-approved indications <sup>a</sup>
OnabotulinumtoxinA	Botox (Allergan, Inc., Irvine, CA)	Blepharospasm, CD, upper extremity spasticity, lower extremity spasticity, CM
AbobotulinumtoxinA	Dysport (Ipsen Ltd., Paris, France)	CD, upper extremity spasticity
IncobotulinumtoxinA	Xeomin (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Germany)	Blepharospasm, CD, upper extremity spasticity
RimabotulinumtoxinB	Myobloc Neurobloc (US WorldMeds/Solstice Neurosciences, Louisville, KY)	CD

Abbreviations: BoNT = botulinum neurotoxin; CD = cervical dystonia; CM = chronic migraine; FDA = Food and Drug Administration.

<sup>a</sup>FDA approvals relevant to this review.

# РЕЗУЛЬТАТЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- **Блефароспазм:**
  - onaBoNT-A и incoBoNT-A **вероятно** эффективны и **должны** рассматриваться для лечения (уровень B)
  - AboBNT-A **возможно** эффективен и **может** рассматриваться для лечения (уровень C)
- **Цервикальная дистония:**
  - Установлено, что aboBoNT-A и rimaBNT-B эффективны и должны предлагаться для лечения (уровень A)
  - onaBoNT-A и incoBoNT-A **вероятно** эффективны и **должны** рассматриваться для лечения (уровень B)

# БЛЕФАРОСПАЗМ

- 1 РСКИ (класс I) показало **incoVoNT-A** (доза до 50 ед/глаз) **лучше, чем плацебо**.  
Длительность эффекта – 10.6 недель
- 1 РСКИ (класс II) показало **aboVoNT-A** (доза 40, 80, 120 ед) **уменьшало инвалидизацию**: длительность эффекта была дозозависимой:
  - 40 ед – 12 нед,
  - 80 или 120 ед – 16 нед

Ахмадеева Л.Р., 2017

# БЛЕФАРОСПАЗМ

- 1 РСКИ (класс I) сравнило **онаВоNT-A** и **инсоВоNT-A** в одинаковых дозах (1:1) и показало **сравнимые эффекты по выраженности и длительности (13 нед.)**
- 1 РСКИ (класс II) сравнило **онаВоNT-A** и **инсоВоNT-A** в одинаковых дозах – разные препараты в оба глаза (5 сессий) – 1 глаз **онаВоNT-A**, другой - **инсоВоNT-A**: **различий не было**

# БЛЕФАРОСПАЗМ

- Побочные эффекты у всех токсинов:
  - периорбитальные гематомы (25%)
  - птоз (13% - 54%)
  - сухость глаза (7.1% - 13%)
  - затуманенность зрения (42%)

# БЛЕФАРОСПАЗМ

- КАТАМНЕЗ (класс IV наблюдательное исследование):
  - aboBoNT-A или onaBoNT-A – эффективность поддерживалась более 15 лет у 128 пациентов
  - onaBoNT-A – 10 лет у 83 пациентов
  - incoBoNT-A – 69 недель у 82 пациентов
  - у 288 пациентов сходные эффекты наблюдались минимум 10 лет (onaBoNT-A), 15 лет (aboBoNT-A) и 5 лет (incoBoNT-A)

# БЛЕФАРОСПАЗМ

- КАТАМНЕЗ (класс IV наблюдационное исследование):
  - aboBoNT-A или onaBoNT-A – эффективность поддерживалась более 15 лет у 128 пациентов
  - onaBoNT-A – 10 лет у 83 пациентов
  - incoBoNT-A – 69 недель у 82 пациентов
  - у 288 пациентов сходные эффекты наблюдались минимум 10 лет (onaBoNT-A), 15 лет (aboBoNT-A) и 5 лет (incoBoNT-A)

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **Блефароспазм:**
  - опаВоNT-A и incoBoNT-A **вероятно** безопасны и эффективны, и aboBNT-A **ВОЗМОЖНО** эффективен для лечения блефароспазма,
  - incoBoNT-A и опаВоNT-A **эквивалентны** по эффективности для лечения блефароспазма,
  - aboBoNT-A и опаВоNT-A **ВОЗМОЖНО** эквивалентны для лечения блефароспазма

# РЕКОМЕНДАЦИИ

- **Блефароспазм:**

- onaBoNT-A и incoBoNT-A **должны** рассматриваться для лечения блефароспазма (уровень B),
- aboBoNT-A и onaBoNT-A **может** рассматриваться как опция/вариант для лечения блефароспазма (уровень C)

**Клинический контекст:** *Все три токсина имеют сходную эффективность и могут применяться с доказанной эффективностью в течение длительного периода времени*

# ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ДИСТОНИЯ

- 1 РСпКИ (класс I) показало **incoBoNT-A** (доза до 120 ЕД и 240 ЕД) **улучшало ЦД** к 4й неделе по шкале TWSTRS
  - плацебо -2.2
  - 120 ед -9.9
  - 240 ед -10.9  $p < 0.001$
- 1 РСКИ (класс II) сравнило 2 дозы **incoBoNT-A** (120 и 240 ед) и показало существенное улучшение по TWSTRS, тяжести, инвалидизации, боли через 4 недели без существенных различий между дозами (но в цели исследования не входило сравнение эффективности доз). Побочные явления: дисфагия (23.4% при 240 ед и 10.7% при 120 ед)

# ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ДИСТОНИЯ

- 1 РСпКИ (класс I) сравнивало **онаВоNT-A** (доза 70-240 ЕД) и **абоВоNT-A** (доза 240-720 ЕД) и показало отсутствие различий по шкале Tsui через 4 недели
- 1 РСпКИ (класс II) в течение 9 мес сравнивало **абоВоNT-A** и **онаВоNT-A** (соотношение 2.5 : 1) у 103 больных, из которых 94 завершили исследование – значимой разницы не показано

# ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ДИСТОНИЯ

- 3 длительных проспективных открытых исследования (класс IV) оценивали длительный эффект повторных инъекций onabotulinum-A и выявили клиническое улучшение до 2 лет

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **Цервикальная дистония:**
  - aboVoNT-A и rimaVoNT-B безопасны и эффективны для лечения цервикальной дистонии,
  - incoVoNT-A и opaVoNT-A **вероятно** эффективны для лечения цервикальной дистонии,
  - rimaNT-B и opaVoNT-A эквивалентны по эффективности для лечения цервикальной дистонии,
  - aboVoNT-A и opaVoNT-A **вероятно** эквивалентны по эффективности для лечения цервикальной дистонии

*Ахмадеева Л.Р., 2017*

# РЕКОМЕНДАЦИИ

- **Цервикальная дистония:**
  - aboBoNT-A и rimaBoNT-B **должны предлагаться** для лечения цервикальной дистонии (уровень A)
  - onaBoNT-A и incoBoNT-A **должны рассматриваться** для лечения цервикальной дистонии как опция (уровень B)

**Клинический контекст:** *Все три токсина – лечение первой линии для цервикальных дистоний*

**Table 2** Evidence-based conclusions and recommendations for the efficacy of various botulinum neurotoxin formulations by indication

Indication	Level A <sup>a</sup> effective	Level B <sup>b</sup> probably effective	Level C <sup>c</sup> possibly effective	Level U <sup>d</sup> insufficient evidence	Level A <sup>e</sup> ineffective	Level B <sup>f</sup> ineffective
Blepharospasm		OnabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB		
Cervical dystonia	AbobotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB	OnabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA				
Upper limb spasticity <sup>g</sup>	AbobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB				
Lower limb spasticity	OnabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA			IncobotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB		
Chronic migraine	OnabotulinumtoxinA <sup>i</sup>					
Episodic migraine					OnabotulinumtoxinA	
Tension-type headache						OnabotulinumtoxinA

Abbreviations: aboBoNT-A = abobotulinumtoxinA; incoBoNT-A = incobotulinumtoxinA; onaBoNT-A = onabotulinumtoxinA; rimaBoNT-B = rimabotulinumtoxinB.

<sup>a</sup> Level A recommendation for effectiveness signifies intervention should be offered.

<sup>b</sup> Level B recommendation for effectiveness signifies intervention should be considered.

<sup>c</sup> Level C recommendation for effectiveness signifies intervention may be considered.

<sup>d</sup> Level U recommendation signifies insufficient evidence to support or refute effectiveness of intervention.

<sup>e</sup> Level A recommendation for ineffectiveness signifies intervention should not be offered.

<sup>f</sup> Level B recommendation for ineffectiveness signifies intervention should not be considered.

<sup>g</sup> Evidence demonstrates efficacy in reducing spasticity but is inadequate to determine improvement in active function associated with limb spasticity.

<sup>h</sup> Probably superior to tizanidine and exercise alone for reducing spasticity.

<sup>i</sup> Established as effective for decreasing the number and severity of headaches; probably effective in improvement of health-related quality of life.

## Botulinum Toxin Treatment Failures in Cervical Dystonia: Causes, Management and Outcomes

H.A. Jinnah<sup>1</sup>, Emily Goodmann<sup>2</sup>, Ami R. Rosen<sup>2</sup>, Marian Evatt<sup>2,3</sup>, Alan Freeman<sup>2</sup>, and Stewart Factor<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Neurology, Human Genetics and Pediatrics, Emory University, Atlanta GA, 30322

<sup>2</sup>Department of Neurology, Emory University, Atlanta GA, 30322

<sup>3</sup>Department of Neurology, Department of Veterans Affairs Medical Center, Atlanta, GA, 30322

### Abstract

Botulinum toxin (BoNT) is highly effective in the treatment of cervical dystonia (CD), yet a significant proportion of patients report low levels of satisfaction following treatment and fail to follow-up for repeated treatments. The goal of this study was to determine the reasons some patients have unsatisfactory responses. A total of 35 subjects who came to our center requesting alternative treatments due to unsatisfactory responses following BoNT treatment for CD were evaluated. Included were 26 women and 9 men with an average age of 57.1 years (range, 25–82 years), and an average duration of illness of 12.5 years (range, 1–55 years). Details of unsatisfactory BoNT treatments were methodically collected by a movement specialist using a standardized intake form, including provider subspecialty, product used, number of satisfactory or unsatisfactory trials, doses given, specific muscles treated, use of electromyographic guidance, side effects, and tests of resistance. The specialist then provided repeat treatments if indicated, and followed each case until the reasons for unsatisfactory outcomes could be determined. Multiple reasons for unsatisfactory outcomes were found. They included suboptimal BoNT doses, suboptimal muscle targeting, intolerable side effects, complex movement patterns, discordant perceptions, and incorrect diagnoses. Only 1 patient was functionally resistant to BoNT. Of 32 subjects who received repeat BoNT treatments, 25 (78%) achieved satisfactory responses after revision of the original treatment plan. These results indicate that the majority of unsatisfactory responses to BoNT treatment of CD were caused by correctible factors and imply a need for improved education regarding optimal treatment methods.

# ПРЕДПОСЫЛКИ

Несмотря на то, что ботулинотерапия –  
лечение ПЕРВОЙ линии для  
цервикальных дистоний, **ТОЛЬКО  
ПОЛОВИНА** пациентов говорит о  
**высоком уровне удовлетворенности**  
результатами, а 20-40% пациентов не  
приходят на повторное введение  
препарата

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- США (г.Атланта, Джоржия)
- 35 пациентов с цервикальной дистонией с неудовлетворительным результатом лечения в течение 2 лет, кто стал ставить вопрос о хирургическом лечении (глубокой стимуляции мозга)
- Вне зависимости от этиологии и наличия других дистоний и/или тремора
- Не ставилось целью сравнение препаратов, брались стандартные дозы

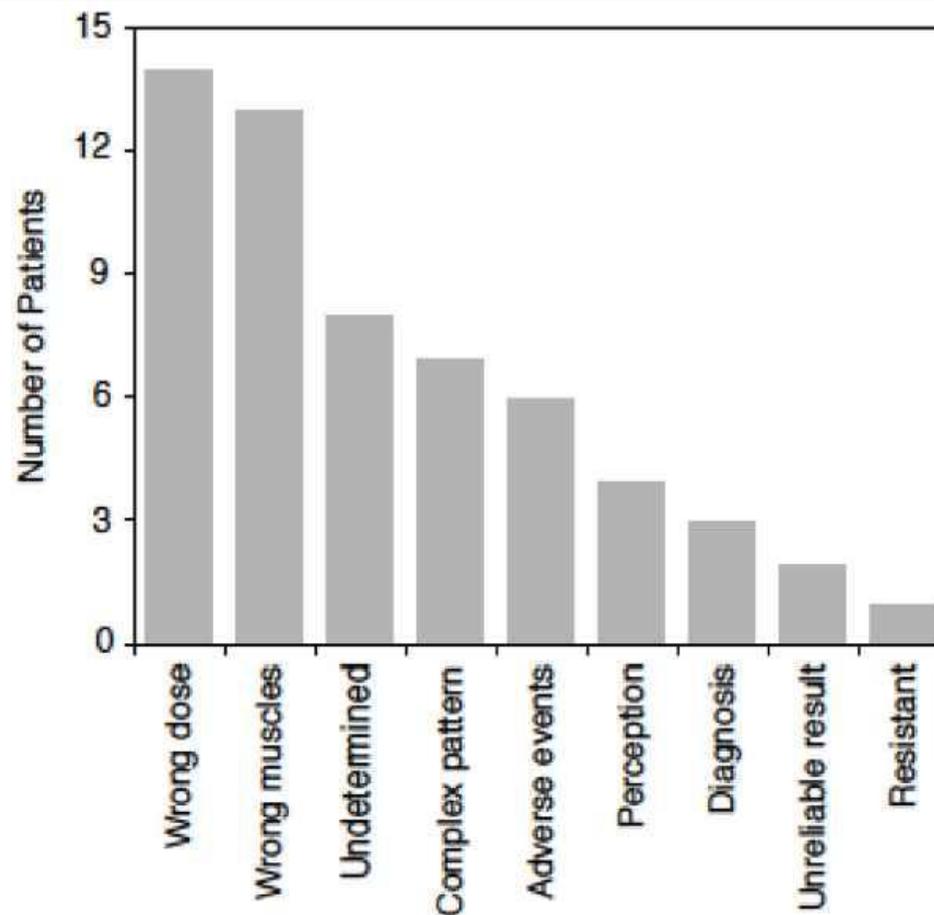
# РЕЗУЛЬТАТЫ

- Средний возраст – 57.1 г
- Средняя продолжительность болезни – 12.5 лет
- Большинство (n=26) – с идиопатической изолированной цервикальной дистонией
- Лечились у неврологов (n=31), реабилитологов, специалистов по боли, ортопедов, врачей первичного звена

# РЕЗУЛЬТАТЫ

- У большинства (n=27) изначально был неудовлетворительный результат
- От 1 до 10 процедур
- Дозы – от 50 до 600 единиц opaBoNT-A или incoBoNT-A, от 150 до 1800 ед aboBoNT-A
- 6 пациентов непостоянный эффект
- 2 пациента – 2 года хороший эффект, потом – отсутствие
- 121 процедура на всех, из них 95% - без должного эффекта

# ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ



**Figure 1.**

The number of reasons for unsatisfactory outcomes among 35 patients treated with botulinum toxin for cervical dystonia. The total adds to more than 35, because more than 1 reason applied to many patients. The reasons for 8 cases could not be determined because of inadequate documentation in medical records regarding treatment details for unsatisfactory results, but good results following repeat treatment suggest the main problem was improper dose or muscle selection.

*Ахмадеева Л.Р., 2017*

# РЕЗУЛЬТАТЫ

- У 3/35 был в итоге установлен другой диагноз
- Всем было предложено повторное введение препаратов. В итоге:
  - у 25/35 (78%) были получены положительные результаты
  - От 1 до 8 введений
  - От 100 до 400 единиц oнаBoNT-A или incoBoNT-A, от 300 до 1200 ед aboBoNT-A

# РЕЗУЛЬТАТЫ

- Из тех, у кого не было положительного результата:
  - Психогенная травма
  - Антероколлиз
  - Тремор-доминантный вариант
  - Отказ от повторного введения из-за стоимости
  - Рефрактерная боль в шее
  - Истинная резистентность, подтвержденная результатом теста
- Трое направлены на DBS. Из них
  - 1 отказался, у 1 результата нет, у 1 – отличный результат

# ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Большинство неудовлетворительных результатов вызваны контролируруемыми факторами (правильный диагноз, подбор доз, мышц, правильный расчет и описание в документации, тест на резистентность и пр.)
- *Требуется улучшить обучение врачей, занимающихся инъекциями ВоNT*