

# Ботулинотерапия в неврологии: классические и современные представления

**Ахмадеева Лейла Ринатовна**

Профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, руководитель Центра неврологии, реабилитационной медицины и ботулинотерапии в Клинике БГМУ, г. Уфа, [www.ufaneuro.org](http://www.ufaneuro.org)



**VII межрегиональная (с международным участием) научно-практическая Конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» - Саратов – 30 мая 2018г.**

# Потенциальный конфликт интересов

*Докладчик пользуется в клинической практике (в университетской Клинике и в качестве лицензированного частно-практикующего невролога) следующими препаратами ботулинических нейропротеинов А: «Ботокс», «Диспорт», «Ксео-мин», «Релатокс», проводит мастер-классы и читает лекции, сотрудничает с производителями всех вышеуказанных препаратов: компаниями «Аллерган», «Ипсен», «Мерц», «Микроген», а также с другими производителями препаратов с доказанной эффективностью*



# Классические представления





**МООСБТ**  
Межрегиональная общественная организация  
**СПЕЦИАЛИСТОВ  
БОТУЛИНОТЕРАПИИ**



**Clostridium botulini – Gram (+) анаэробная палочка, синтезирующая 8 серологически различных нейротоксинов (А, В, С1, D, Е, F, G и H)**

**В клинической практике используются только серотипы А и В – в России – 6 препаратов, которые НЕВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫ**

**Белковые комплексы нейротоксинов различных серотипов содержат три вида белка:**

- Нейротоксин массой 150 кДа (все)
- Нетоксичные вспомогательные белки
  - Гемагглютинин А
  - Нетоксичный белок, не являющийся гемагглютинином

# В неврологии в мире широко используются

- **Тип А**

- Ботокс = онаботулотоксин А
- Диспорт = абоботулотоксин А
- Ксеомин = инкоботулотоксин А

- **Тип В**

- Миоблок = римаботулотоксин В (не за  
регистрирован в России)

В России официально по *неврологическим* показаниям дополнительно используются

- БТА

**Лантокс (Китай)**

**Релатокс (Россия)**

**БТА Аллерган: “Единицы действия ботулинического токсина в различных препаратах не взаимозаменяемы. Рекомендованные дозы, выраженные в единицах действия для препарата Ботокс® , отличаются от таковых у других препаратов ботулинического токсина.”<sup>1</sup>**

**БТА Ипсен: “При назначении препарата Диспорт® следует учитывать, что единицы действия препарата являются специфическими и не могут сравниваться с таковыми других препаратов, содержащих ботулинический токсин.”<sup>2</sup>**



**БТА Мерц: “Дозировки, рекомендуемые для Ксеомина, не могут быть использованы для пересчета при использовании других препаратов, содержащих ботулинический токсин.”<sup>3</sup>**

# Показания по инструкции препаратов БТА в России

Показания к применению

	Ботокс®	Ксеомин	Диспорт	Лантокс	Релатокс
Блефароспазм	<input checked="" type="checkbox"/>				
Гемифациальный спазм	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Цервикальная дистония	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Фокальная спастичность</b> после инсульта у взросл (верхняя конечность-запястье/ кисть)	<input checked="" type="checkbox"/>				
<b>Фокальная спастичность</b> после инсульта у взросл.(нижняя конечность)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>ДЦП</b> , ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов $\geq 2$ лет	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
<b>Страбизм</b>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Дисфункция мочевого пузыря:</b> нейрогенная гиперактивность детрузора; идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Хроническая мигрень</b>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
Косметология	<input checked="" type="checkbox"/>				
Гипергидроз			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	



# 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

## 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

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



**Стандарты медико-санитарной помощи, утвержденные Минздравом России и зарегистрированные в Минюсте России (9), включающие использование препаратов ботулинического нейротоксина:**

**детские церебральные параличи  
мышечные дистонии (детям и взрослым)  
рассеянный склероз  
эссенциальный тремор  
болезнь Паркинсона**



# МЕСТО БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИП А В МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТАХ ПО ЛЕЧЕНИЮ СПАСТИЧНОСТИ

## Американская академия неврологии:

БТА –это эффективная и безопасная терапия для снижения спастичности и улучшения пассивной функции конечностей **(уровень доказательности А)**, а также улучшения активной функции конечности **(уровень доказательности В)<sup>1,2</sup>** (2008, 2016)

## Национальное руководство Великобритании по лечению спастичности:

Лечением выбора при фокальной мышечной спастичности является внутримышечная инъекция ботулотоксина<sup>2</sup> (2002)

<sup>1</sup>Simpson D.M., Gracies J.-M., Graham H.K. et al. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1691—1698.

<sup>2</sup>Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J., et al. Practice guideline update summary (AAN): Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity and headache. *Neurology* 2016; 86: 1—9.

<sup>3</sup>Royal College of Physicians. *Guidance to good practice. Guidelines for the use of botulinum toxin in the management of spasticity in adults.* London: Royal College of Physicians 2002

# GUIDELINES FOR ADULT STROKE REHABILITATION AND RECOVERY AHA/ASA, 2016

Рекомендации (постинсультная спастичность)	Класс	Уровень
Инъекции ботулинического токсина в мышцы верхней конечности рекомендованы для: уменьшения спастичности, увеличения объема пассивных или активных движений, облегчения одевания, облегчения осуществления гигиены, улучшения позы	<b>I</b>	<b>A</b>
Инъекции ботулинического токсина в мышцы нижней конечности рекомендованы для уменьшения спастичности, которая мешает осуществлению ходьбы	<b>I</b>	<b>A</b>
Пероральные миорелаксанты могут быть использоваться в случае генерализованной спастической дистонии, однако их использование может вызывать такие дозозависимые побочные эффекты, как сонливость	IIa	A
Электростимуляция или вибрационное воздействие на спастичные мышцы может быть использовано с целью временного уменьшения спастичности дополнительно к реабилитации	IIb	A
Имплантация баклофеновой помпы может использоваться в случае грубого спастического гипертонуса, резистентного к другим типам терапии	IIb	A
Не рекомендовано использование шин и тейпов с целью профилактики формирования спастических контрактур в мышцах кисти и пальцев руки	III	B



# Российские рекомендации

doi: 10.17116/jnevro2017117127-7

## Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов

В.В. ОСИПОВА<sup>1,2\*</sup>, Е.Г. ФИЛАТОВА<sup>3,4</sup>, А.Р. АРТЕМЕНКО<sup>1</sup>, Е.Р. ЛЕБЕДЕВА<sup>5,6</sup>, Ю.Э. АЗИМОВА<sup>7</sup>,  
Н.В. ЛАТЫШЕВА<sup>3,4</sup>, А.В. СЕРГЕЕВ<sup>1</sup>, А.В. АМЕЛИН<sup>8</sup>, М.И. КОРЕШКИНА<sup>9</sup>, К.В. СКОРОБОГАТЫХ<sup>7</sup>,  
Е.В. ЕКУШЕВА<sup>1</sup>, М.В. НАПРИЕНКО<sup>4,10</sup>, Э.Д. ИСАГУЛЯН<sup>11</sup>, А.П. РАЧИН<sup>12</sup>, АЛ.Б. ДАНИЛОВ<sup>3</sup>,  
О.В. КУРУШИНА<sup>13</sup>, В.А. ПАРФЕНОВ<sup>14</sup>, Г.Р. ТАБЕЕВА<sup>14</sup>, А.Б. ГЕХТ<sup>2,15</sup>, Н.Н. ЯХНО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИО неврологии НИЦ ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУ «Научно-практический психоневрологический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; <sup>3</sup>кафедра нервных болезней Института профессионального образования, ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>4</sup>Клиника головной боли и вегетативных расстройств акад. Александра Вейна, Москва, Россия; <sup>5</sup>кафедра неврологии и нейрохирургии и кафедр СМП, ГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; <sup>6</sup>Центр лечения головной боли «Европа—Азия», Екатеринбург, Россия; <sup>7</sup>Университетская клиника головной боли, Москва, Россия; <sup>8</sup>кафедра неврологии ГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; <sup>9</sup>Центр лечения головной боли, клиника «Скандинавия» ООО АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург, Россия; <sup>10</sup>Кафедра интегративной медицины, ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России», Москва, Россия; <sup>11</sup>Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Россия; <sup>12</sup>Отдел неврологии, ФГБУ «РНЦ медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>13</sup>кафедра неврологии, нейрохирургии, с курсом медицинской генетики, неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ФУВ «ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; <sup>14</sup>кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>15</sup>кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Представленные рекомендации по диагностике и лечению мигрени составлены на основании принципов доказательной медицины. Приведена Международная классификация мигрени последнего пересмотра. Методы диагностики и диагностические критерии ориентированы на различные формы мигрени. Рекомендации даны на основе сведений об эпидемиологии и патофизиологических механизмах мигрени. Охарактеризованы наиболее эффективные лекарственные и немедикаментозные подходы к ведению пациентов с мигренью.

ния и дозы [86, 110, 111]<sup>4</sup>. К примеру, уровень доказательности эффективности и безопасности другого препарата БТА — лантокс, использование которого разрешено в РФ при тяжелых формах М, не соответствует уровню А при ХМ, а дозы и схема введения также отличаются.

Ботокс может использоваться при неэффективности ранее проведенных курсов профилактического лечения или применяться в качестве препарата первой линии при наличии противопоказаний к приему таблетированных профилактических препаратов, а также совместно с этими препаратами. При отсутствии противопоказаний к таблетированным средствам, выбор бтокса в качестве профилактического препарата первой линии является правом пациента (т.е. возможен при наличии соответствующего желания самого пациента) [101].

Механизм действия *ботокс* связывают с прерыванием нейрогенного воспаления, которое приводит к сенситизации периферических ноцицепторов и впоследствии к центральной сенситизации [92]. Препарат вводят внутримышечно в соответствии со специальным протоколом PREEMPT в 7 групп мышц головы и шеи (*mm. frontalis*, *mm. corrugator supercilii*, *m. procerus*, *mm. temporalis*, *mm. occipitalis*, *mm. trapezius u mm. paraspinalis cervicis*); суммарная доза на одну процедуру составляет 155—195 ЕД [108, 111]. Обезболивающее действие развивается постепенно в течение первого месяца после инъекций и сохраняется в течение не менее 3 мес; для достижения стабильного улучшения рекомендуется не менее 3 повторных инъекций один раз в 3 мес [109, 112].

Для данного выступления отобраны только статьи из журналов Web of Science Core Collection, SCOPUS, опубликованные в 2017-2018 гг, где описываются взрослые пациенты и препараты ботулинических токсинов применялись по действующим сейчас официальным инструкциям, утвержденным Минздравом России для пациентов неврологического профиля



# Современные представления



# Анализ публикаций

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed botulinum toxin  
Create RSS Create alert Advanced

Article types  
Clinical Trial  
Guideline  
Journal Article  
Lectures  
Meta-Analysis  
Multicenter Study  
Randomized Controlled Trial  
Review  
Systematic Reviews  
Validation Studies  
Customize ...

Text availability  
Abstract  
Free full text  
Full text

Publication dates  
5 years  
10 years  
✓ From 2017/01/01 to 2019/12/31

Species  
Humans  
Other Animals

Ages  
Child: birth-18 years  
Infant: birth-23 months  
✓ Adult: 19+ years

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20 Send to

### Search results

Items: 1 to 20 of 222 << First < Prev Page 1 of 12 Next > Last >>

**i** Filters activated: Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31, Adult: 19+ years. [Clear all](#) to show 18867 items.

- [Surgical approach to limiting skin contracture following protractor myectomy for essential blepharospasm.](#)  
Clark J, Randolph J, Sokol JA, Moore NA, Lee HBH, Nunery WR.  
Digit J Ophthalmol. 2017 Nov 5;23(4):8-12. doi: 10.5693/djo.01.2016.11.001. eCollection 2017.  
PMID: 29403334 **Free PMC Article**  
[Similar articles](#)
- [Combined treatment of botulinumtoxin and robot-assisted rehabilitation therapy on poststroke, upper limb spasticity: A case report.](#)  
Lee SY, Jeon YT, Kim BR, Han EY.  
Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(51):e9468. doi: 10.1097/MD.0000000000009468.  
PMID: 29390585 **Free PMC Article**  
[Similar articles](#)
- [Reactivation of herpes simplex viral keratitis following the botulinum toxin injection.](#)  
Ramappa M, Jiya PY, Chaurasia S, Naik M, Sharma S.  
Indian J Ophthalmol. 2018 Feb;66(2):306-308. doi: 10.4103/ijo.IJO\_714\_17.  
PMID: 29380788 **Free PMC Article**  
[Similar articles](#)



## **An international survey of patients living with spasticity.**

Barnes M<sup>1</sup>, Kocer S<sup>2</sup>, Murie Fernandez M<sup>3</sup>, Balcaitiene J<sup>4</sup>, Fheodoroff K<sup>5</sup>.

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

**PURPOSE:** To better understand patient perspectives on the life impact of spasticity.

**METHODS:** Global Internet survey (April 2014-May 2015) of 281 people living with spasticity.

**RESULTS:** Respondents indicated that spasticity has a broad impact on their daily-life: 72% reported impact on quality of life, 44% reported loss of independence and 44% reported depression. Most respondents (64%) were cared for by family members, of whom half had stopped working or reduced their hours. Overall, 45% reported dissatisfaction with the information provided at diagnosis; main reasons were "not enough information" (67%) and "technical terminology" (36%). Respondents had high treatment expectations; 63% expected to be free of muscle spasm, 41% to take care of themselves and 36% to return to a normal routine. However, 33% of respondents had not discussed these expectations with their physician. The most common treatments were physiotherapy (75%), botulinum neurotoxin (BoNT, 73%) and oral spasmolytics (57%). Of those treated with BoNT, 47% waited >1 year from spasticity onset to treatment.

**CONCLUSIONS:** This survey emphasises the broad impact of spasticity and highlights unmet needs in the patient journey. Improvements with regards to communication and the therapeutic relationship would be especially welcomed by patients, and would help manage treatment expectations. Implications of Rehabilitation Spasticity has broad impact on the lives of patients and their families that extends beyond the direct physical disability. Patients with spasticity need to be well informed about their condition and treatments available and should be given the opportunity to discuss their expectations. Physicians need to be aware of the patient's individual needs and expectations in order to better help them achieve their therapeutic goals.

- Международный опрос пациентов со спастичностью (через Интернет)
- 281 респондент
- Влияние на качество жизни – у 72% пациентов
- Потеря независимости и депрессия – 44%
- Уход со стороны родственников – 64%
- Ушли с работы или ограничили часы работы – 32%
- Недовольны качеством предоставляемой информации при диагностике – 45%
- Недостаточно информации – 67%
- «Сложная терминология» - 36%
- Не обсуждали ожидания от проводимой терапии с врачом – 33%
- У обсуждавших были высокие ожидания: 63% ждали, что полностью избавятся от спазмов в мышцах, 41% - что смогут быть самостоятельными и не требовать ухода, 36% - что вернуться к нормальной жизни
- Самые частые виды лечения: физическая реабилитация-ЛФК – 75%, БТА – 73%, миорелаксанты per os – 57%
- При лечении БТА более года от развития спастичности ожидали инъекций 47%
- ВЫВОД о необходимости более тщательной работы в плане информирования пациента о формировании ожиданий**

Хатькова С.Е.<sup>1</sup>, Костенко Е.В.<sup>2</sup>, Похабов Д.В.<sup>3</sup>, Густов А.В.<sup>4</sup>, Калягин А.Н.<sup>5</sup>, Жукова Н.Г.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ г. Москвы», Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; <sup>4</sup>ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

<sup>1</sup>125367, Москва, Ивановское шоссе, 3; <sup>2</sup>105120, Москва, ул. Земляной вал, 53; <sup>3</sup>660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>4</sup>603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; <sup>5</sup>664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; <sup>6</sup>634050, Томск, Московский тракт, 2

## Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование)



Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):71–77.

**Цель исследования** — оценка безопасности и эффективности первого российского ботулотоксина А (БТА) Релатокс® и препарата Ботокс® при спастичности руки после ишемического инсульта.

**Пациенты и методы.** Мультицентровое рандомизированное клиническое исследование проходило в 6 центрах Российской Федерации, в нем приняли участие 160 пациентов, перенесших ишемический инсульт со спастичностью верхней конечности  $\geq 2$  баллов по шкале Эшворта. Не ранее чем через 3 мес после инсульта проводилась однократная инъекция Релатокса® или Ботокса® с последующей оценкой изменения мышечного тонуса, наличия и выраженности нежелательных явлений (НЯ, местных и системных реакций).

**Результаты.** После инъекции Релатокса® у всех пациентов отмечалось достоверное снижение мышечного тонуса в мышцах верхней конечности по данным шкалы Эшворта ( $p < 0,05$ ), которое зафиксировано при всех визитах по сравнению с исходным. Наибольшее снижение мышечного тонуса наблюдалось через 1 и 2 мес после инъекции, а в паттерне «пальцы» — через 3 мес после инъекции. Эффект после инъекции сохранялся в течение 3 мес, что подтверждалось данными шкалы Эшворта во время последнего визита по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в отношении снижения мышечного тонуса между группами пациентов, леченных Релатоксом® и Ботоксом®, не выявлено ( $p > 0,05$ ). Показаны хорошая переносимость и безопасность Релатокса®, сопоставимые с таковыми препарата сравнения. Количество зарегистрированных местных и системных реакций в обеих группах было незначительным и достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ). Не зафиксировано существенных различий в лабораторных показателях и данных электрокардиографии у пациентов обеих групп ( $p > 0,05$ ). Серьезных НЯ в ходе исследования также не выявлено.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности Релатокса® в отношении снижения мышечного тонуса верхней конечности у больных после ишемического инсульта, что является важным компонентом в структуре реабилитации (прежде всего, функционального восстановления) пациентов со спастическим парезом верхней конечности.



*Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):71–77.*

Таблица 3. *Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «локоть»;  $M \pm m$ , баллы)*

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,70±0,66	2,03±0,88*	1,38±0,65*	1,40±0,70*	1,70±0,85*
Ботокс®	2,70±0,57	2,25±0,66*	1,75±0,77*	1,78±0,80*	2,15±0,80*

Таблица 4. *Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «кисть»;  $M \pm m$ , баллы)*

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,80±0,62	2,38±0,60*	2,08±0,65*	2,23±0,73*	2,25±0,84*
Ботокс®	2,85±0,67	2,28±1,02*	1,75±0,85*	1,75±0,77**	1,88±0,90*

Таблица 5. *Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «пальцы»;  $M \pm m$ , баллы)*

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,95±0,69	2,40±0,79*	1,68±0,63*	1,65±0,71*	1,50±0,87*
Ботокс®	2,85±0,67	2,43±0,63*	2,13±0,83*	1,98±0,87*	2,00±0,79*



# Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb

Randomized trial and extension

OPEN ▲

Jean-Michel Gracies, MD  
Alberto Esquenazi, MD  
Allison Brashear, MD  
Marta Banach, MD  
Serdar Kocer, MD  
Robert Jech, MD  
Serdar Kocer, MD

## ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate single abobotulinumtoxinA injection efficacy in lower limb vs placebo for adults with chronic hemiparesis and assess long-term safety and efficacy of repeated injections.

**Methods:** In a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, single-cycle study followed by a 1-year open-label, multiple-cycle extension, adults  $\geq 6$  months after stroke/brain injury received one lower limb injection (abobotulinumtoxinA 1,000 U, abobotulinumtoxinA 1,500 U,

**Neurology<sup>®</sup> 2017;89:2245-2253**



## ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate single abobotulinumtoxinA injection efficacy in lower limb vs placebo for adults with chronic hemiparesis and assess long-term safety and efficacy of repeated injections.

**Methods:** In a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, single-cycle study followed by a 1-year open-label, multiple-cycle extension, adults  $\geq 6$  months after stroke/brain injury received one lower limb injection (abobotulinumtoxinA 1,000 U, abobotulinumtoxinA 1,500 U, placebo) followed by  $\leq 4$  open-label cycles (1,000, 1,500 U) at  $\geq 12$ -week intervals. Efficacy measures included Modified Ashworth Scale (MAS) in gastrocnemius-soleus complex (GSC; double-blind primary endpoint), physician global assessment (PGA), and comfortable barefoot walking speed. Safety was the open-label primary endpoint.

**Results:** After a single injection, mean (95% confidence interval) MAS GSC changes from baseline at week 4 (double-blind,  $n = 381$ ) were as follows:  $-0.5$  ( $-0.7$  to  $-0.4$ ) (placebo,  $n = 128$ ),  $-0.6$  ( $-0.8$  to  $-0.5$ ) (abobotulinumtoxinA 1,000 U,  $n = 125$ ;  $p = 0.28$  vs placebo), and  $-0.8$  ( $-0.9$  to  $-0.7$ ) (abobotulinumtoxinA 1,500 U,  $n = 128$ ;  $p = 0.009$  vs placebo). Mean week 4 PGA scores were as follows:  $0.7$  ( $0.5, 0.9$ ) (placebo),  $0.9$  ( $0.7, 1.1$ ) (1,000 U;  $p = 0.067$  vs placebo), and  $0.9$  ( $0.7, 1.1$ ) (1,500 U;  $p = 0.067$ ); walking speed was not significantly improved vs placebo. At cycle 4, week 4 (open-label), mean MAS GSC change reached  $-1.0$ . Incremental improvements in PGA and walking speed occurred across open-label cycles; by cycle 4, week 4, mean PGA was  $1.9$ , and walking speed increased  $+25.3\%$  ( $17.5, 33.2$ ), with  $16\%$  of participants walking  $>0.8$  m/s (associated with community mobility;  $0\%$  at baseline). Tolerability was good and consistent with the known abobotulinumtoxinA safety profile.

**Conclusions:** In chronic hemiparesis, single abobotulinumtoxinA (Dysport Ipsen) administration reduced muscle tone. Repeated administration over a year was well-tolerated and improved walking speed and likelihood of achieving community ambulation.

**Clinicaltrial.gov identifiers:** NCT01249404, NCT01251367.

**Classification of evidence:** The double-blind phase of this study provides Class I evidence that for adults with chronic spastic hemiparesis, a single abobotulinumtoxinA injection reduces lower extremity muscle tone. *Neurology*® 2017;89:2245-2253

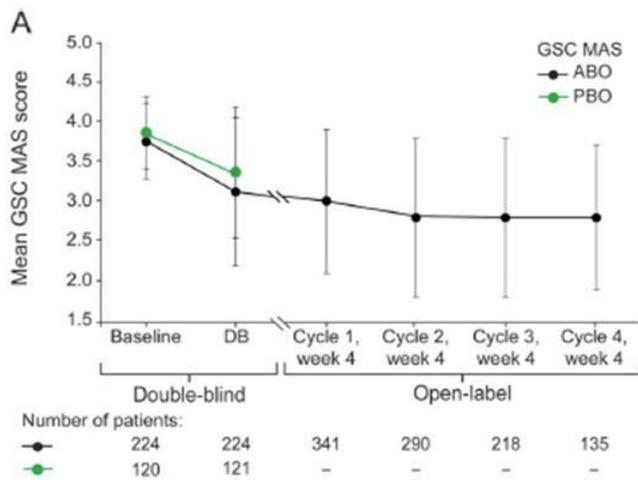


Эффективность аботулотоксина А  
при спастичности нижних конечностей

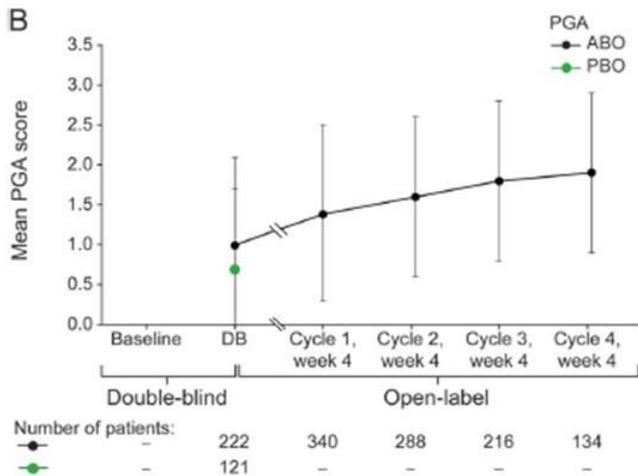
## ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ

- Однократная инъекция аботулотоксина А в нижние конечности (против плацебо) у взрослых с «хроническим гемипарезом»
- Оценка долговременной *безопасности и эффективности* повторных инъекций
- Мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое

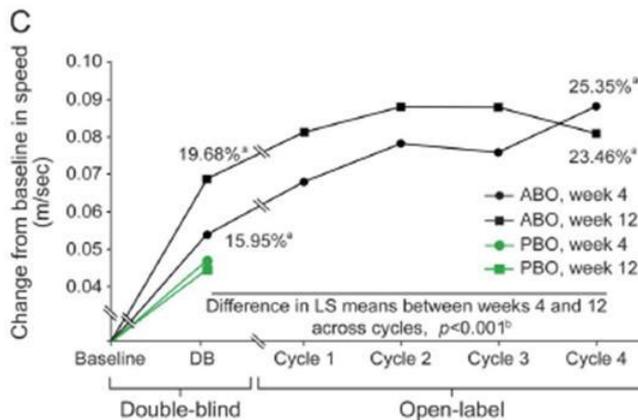




- 1000 Ед
- 1500 Ед
- Плацебо



- Анализировали глобальную оценку врачом (GPA)
- спастичность (MAS)
- и скорость ходьбы



**Table 2** Modified Ashworth Scale gastrocnemius-soleus complex scores for the double-blind phase (intent-to-treat population)

Efficacy measures	Placebo (n = 128)	ABO 1,000 U (n = 125)	<u>ABO 1,500 U (n = 128)</u>
Baseline mean (SD)	3.9 (0.5)	3.8 (0.5)	3.7 (0.5)
Week 4 mean (SD)	3.4 (0.8)	3.2 (0.9)	3.1 (0.9)
LS mean (95% CI) <sup>a</sup>	-0.5 (-0.7 to -0.4)	-0.6 (-0.8 to -0.5)	-0.8 (-0.9 to -0.7)
p Value vs placebo	—	0.2859	<u>0.0091</u>
Week 12 mean (SD)	3.5 (0.7)	3.4 (0.7)	3.3 (0.9)
LS mean (95% CI) <sup>a</sup>	-0.4 (-0.5 to -0.2)	-0.4 (-0.5 to -0.2)	-0.6 (-0.7 to -0.4)
p Value vs placebo	—	0.9536	<u>0.0324</u>

Abbreviations: ABO = abobotulinumtoxinA; CI = confidence interval; LS = least squares.

<sup>a</sup>LS means for each treatment group and treatment comparisons, as well as the p values, were obtained from an analysis of covariance on the change from baseline with treatment, baseline score, botulinum toxin treatment status at baseline, and center as covariates.



## Эффективность абоботулоксина А при спастичности нижних конечностей

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- Однократное введение Диспорта уменьшало мышечный гипертонус
- Повторные инъекции в течение года хорошо переносились
- Увеличилась скорость ходьбы и вероятность достичь самостоятельное передвижение



RESEARCH ARTICLE

Open Access



# The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis

Manjit Matharu<sup>1\*</sup>, Rashmi Halker<sup>2</sup>, Patricia Pozo-Rosich<sup>3,4</sup>, Ronald DeGryse<sup>5</sup>, Aubrey Manack Adams<sup>5</sup> and Sheena K. Aurora<sup>6</sup>



## Abstract

**Background:** OnabotulinumtoxinA has been shown to reduce headache-days among patients with chronic migraine (CM). The objective of this analysis was to determine whether onabotulinumtoxinA has an impact on headache-day severity in patients with CM among those patients who were deemed non-responders based on reduction in the frequency of headache days alone.

**Methods:** Data from the Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) clinical trial program (a 24-week, 2-treatment cycle, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase, followed by a 32-week, 3-treatment cycle, open-label phase) were pooled for analysis. Patients kept a daily diary to record headache severity on a 4-point scale (from none to severe), and a 6-domain Headache Impact Test (HIT-6) was used to determine the clinical impact of headaches. Analysis was undertaken to assess whether the subset of patients that were headache-day frequency non-responders at week 24 (patients with <50% reduction in headache-day frequency) experienced a reduction in headache severity whilst receiving onabotulinumtoxinA.

**Results:** For headache-day frequency non-responders, significant reductions in the number of severe headache days, average daily headache severity, pooled percentage of severe headache days and headache severity score were observed at week 24 for patients who had received onabotulinumtoxinA compared with those who had received placebo. The between-group differences were reduced and non-significant at week 56. Similarly, headache-day frequency non-responders receiving onabotulinumtoxinA were found to have an improvement in the clinical impact of headaches using results from the HIT-6.

**Conclusions:** These results suggest that even those patients with CM who are deemed non-responders based on analysis of headache frequency alone experience clinically meaningful relief from headache intensity following treatment with onabotulinumtoxinA.

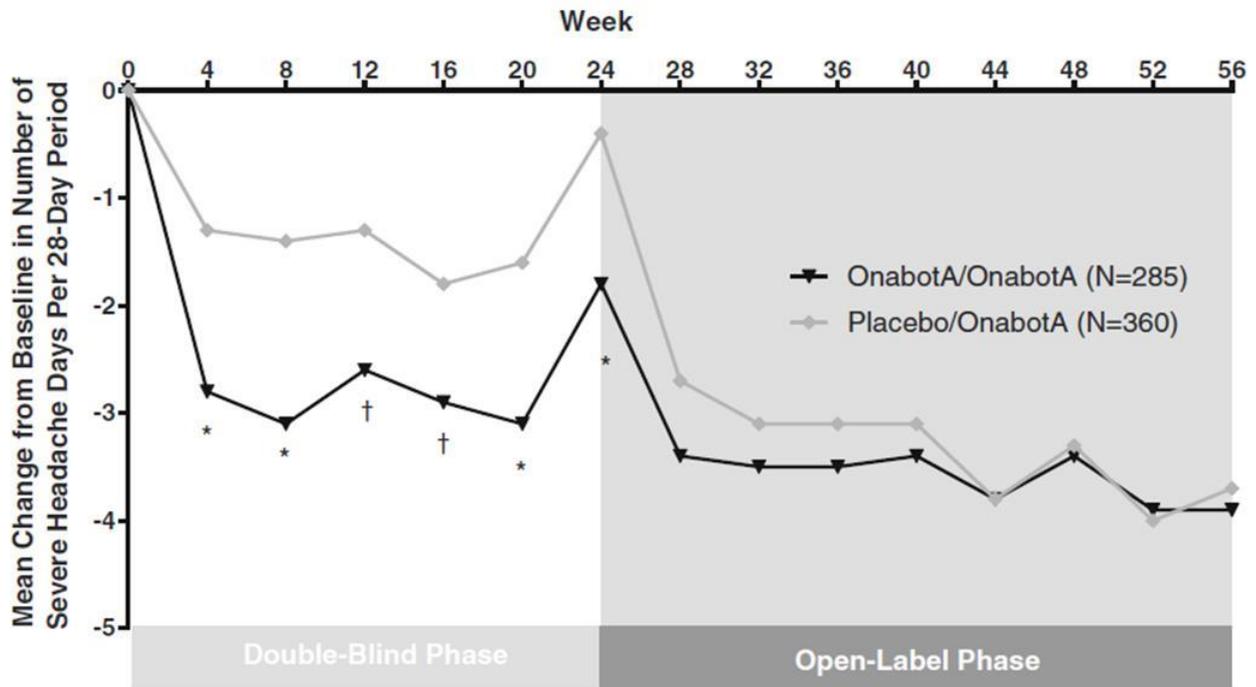


# Влияние онаботулотоксина А на дни с тяжелой головной болью (56-недельное исследование PREEMPT)

## ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ

- Включены только нон-респондеры
- Исследовалось оказывает ли влияние Онаботулотоксин А на тяжесть течения дней с головной болью (3 фаза)
- 24+32 недели, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование





**Fig. 2** Change from baseline in the number of severe headache days per 28-day period, among nonresponders.\* $P \leq 0.001$ . † $P < 0.05$



Влияние онаботулотоксина А на дни с тяжелой головной болью (56-недельное исследование PREEMPT)

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Те пациенты, которые были обозначены как «не ответившие» на ботулинотерапию по анализу частоты/количества дней с головной болью, испытывали клинически значимое облегчение по интенсивности головных болей после лечения



## **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**

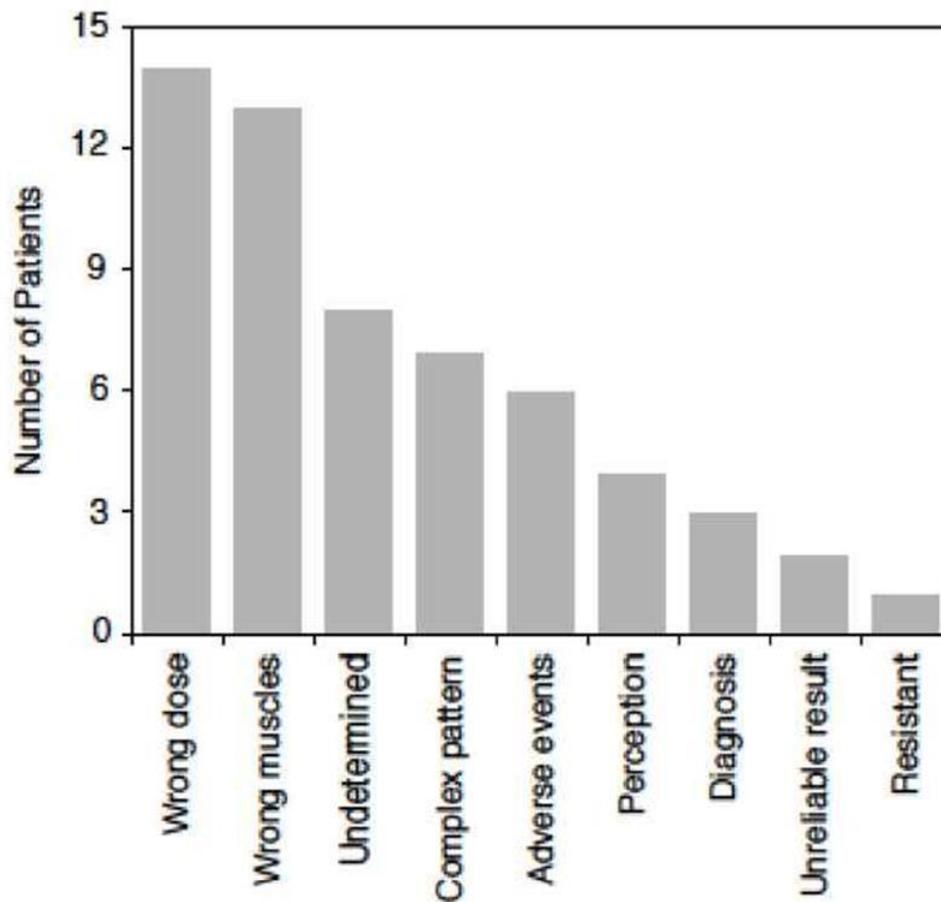
Botulinum toxin (BoNT) is highly effective in the treatment of cervical dystonia (CD), yet a significant proportion of patients report low levels of satisfaction following treatment and fail to follow-up for repeated treatments. The goal of this study was to determine the reasons some patients have unsatisfactory 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.

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

- 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

- 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

- У большинства (n=27) изначально был неудовлетворительный результат
- От 1 до 10 процедур
- Дозы – от 50 до 600 единиц онаBoNT-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



**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.

- 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 opaBoNT-A или inco BoNT-A, от 300 до 1200 ед aboBoNT-A

- 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

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

***Приглашаем в  
Федеральную  
Клинику БГМУ***

*info@ufaneuro.org*

