

Использование препаратов ботулинического токсина типа А в неврологической практике не по инструкции

Башкирский государственный медицинский университет

Резюме. Представлен современный взгляд на применение ботулотоксина типа А в неврологической практике не по инструкции – «off label», приведен анализ зарубежного опыта. К категории «off label» относилось любое назначение лекарственного средства в случае его использования по незарегистрированному показанию, с нарушением инструкции по применению, при наличии противопоказаний, в том числе возрастных ограничений. Источником информации о препарате являлись листки-вкладыши компаний-производителей и Государственный реестр лекарственных средств. Известно, что ботулинический токсин типа А является хорошим терапевтическим вариантом для лечения детей, страдающих церебральным параличом. Выявлен положительный эффект от регулярных введений *Onabotulinumtoxin A* у пациентов, страдающих головной болью, злоупотребляющих лекарствами, в течение первого года лечения. Ботулинический токсин типа А также эффективен при лечении сialореи. Ботулинический токсин типа А является безопасным и эффективным лечением первичного подмышечного гипергидроза и обеспечивает высокий уровень удовлетворенности пациентов. Положительный эффект ботулинического токсина на настроение наблюдался у пациентов, которым проводилось лечение глассиальных морщин. Уровень депрессии снижался, или отмечалось улучшение настроения. Инъекция ботокса значительно улучшала дистонию, боль и функциональные исходы нижней конечности у пациентов с болезнью Паркинсона с глубокой стимуляцией мозга.

Освещены проблемы дефицита клинических данных о возможности применения ботулотоксина типа А при ряде заболеваний, подчеркивается необходимость организации клинических исследований, образовательных программ для неврологов и более активного внедрения в практику протоколов лечения больных.

Ключевые слова: применение не по инструкции, ботулинический токсин типа А, лекарственные средства, неврология, депрессия, сialорея, гипергидроз, дистония стопы, лекарственно индуцированная головная боль, детский церебральный паралич.

Ботулотоксин типа А (БТА) занимает особое место в клинической фармакологии: он прошел путь от сильнодействующего нервно-паралитического яда до высокоэффективного лекарственного средства. Это наиболее сильный нейротоксин из 8 иммунологически разных токсинов (А, В, С1, С2, D, E, F, G), продуцируемых анаэробной бактерией *Cl. botulinum*. Применяемый в клинической практике БТА представляет собой высокоочищенный замороженный кристаллизованный белок с молекулярной массой 150000 дальтон. Активность препарата определяется в биологических единицах (U). Механизм действия ботулинических токсинов заключается в пресинаптической блокаде транспортных белков, обеспечивающих транспорт везикул ацетилхолина через кальциевые каналы нервной терминали периферического холинергического синапса для выброса ацетилхолина в синаптическую щель [8]. В России применяется ботулотоксин серотипа А, блокирующий транспортный белок ацетилхолина SNAP 25. При внутримышечном введении ботулотоксина развиваются два эффекта: прямое ингибирование альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование гамма-мотонейронов холинергического синапса на интрафузальном волокне [5]. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъецированных

мышц и значительном уменьшении боли в них. При внутривенном введении развивается блокада постганглионарных симпатических волокон, что приводит к прекращению потоотделения.

В неврологической практике БТА применяется при следующем неврологическом дефиците: дистонические синдромы; спастичность различной этиологии; гиперактивность мышц сфинктеров; гиперфункция экзокринных желез; болевые синдромы [4]. Многие из перечисленных показаний официально зарегистрированы в большинстве стран мира и в России. По другим ведутся клинические испытания в соответствии с требованиями доказательной медицины.

В настоящее время система государственного регулирования оборота лекарственных средств определяет требования по изучению эффективности и безопасности, а также по предоставлению полной объективной информации о препарате в инструкции по медицинскому применению. Предполагается, что при назначении лекарственных средств врач должен руководствоваться именно этой инструкцией. Вместе с тем в мире широко распространена практика применения лекарственных средств «off label» (не по инструкции), которая может нести риск и для пациента, и для врача. «Off label» определяют как «применение по показанию, в лекарственной форме, режиме до-

зирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции». В европейских странах и Соединенных Штатах Америки (США) потребность в регулировании вопроса назначений «off label» возникла намного раньше, чем в нашей стране, поскольку там существует и хорошо развита судебная практика в области медицинского права. В настоящее время в большинстве стран само по себе назначение «off label» не является преступлением. В частности, Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) признает возможность использования врачом любого одобренного продукта вне зарегистрированных показаний или с другими отступлениями от существующей инструкции. Основное внимание со стороны регулирующих органов направлено на деятельность фармацевтических компаний, которым запрещено продвижение своих продуктов по показаниям «off label» среди населения. Вместе с тем допускается информирование врачей о возможностях, имеющихся положительных результатах исследований и перспективах использования лекарственных средств «off label». Разумеется, такой подход не означает, что врач может широко применять препараты вне одобренных показаний. Прибегать к назначениям «off label» допустимо только в том случае, если существуют веские основания ожидать эффективности и приемлемой безопасности назначения или при отсутствии разрешенной альтернативы, но только если врачом движет стремление помочь пациенту.

Применение ботулотоксина типа А для лечения спастичности при детских церебральных параличах (ДЦП). Несмотря на то, что лечение спастичности верхней конечности при ДЦП с применением препаратов БТА в большинстве стран проводится «off label» (за пределами официальных показаний), накоплен большой международный опыт, обосновывающий необходимость включения данного подхода в комплекс реабилитационных программ при ДЦП. Так, в Кокрановском обзоре «выявлен высокий уровень доказательности эффективности инъекций БТА как дополнения к реабилитации функции верхних конечностей у детей со спастическими формами ДЦП. При сравнении с плацебо или отсутствием лечения одни инъекции БТА не показали достаточной эффективности» [12]. В систематическом обзоре и мета-анализе [20], посвященном коррекции дисфункции руки при врожденном гемипарезе, также утверждается, что «ни один из терапевтических подходов не является преимущественным, но инъекции БТА улучшают результаты других мероприятий по реабилитации функции верхних конечностей». Таким образом, если рассматривать ботулинотерапию с позиций доказательной медицины, показанием для назначения БТА при ДЦП является локальная или сегментарная спастичность нижних и/или верхних конечностей [9], при этом, если при наличии показаний этот метод лечения не используется, можно говорить о том, что лечение проводится не в полном объеме.

Применение ботулотоксина типа А при лекарственно индуцированной головной боли. Механизмы антиноцицептивного действия БТА заключаются в 1) снятии мышечного напряжения, уменьшении сенситизации мышечных ноцицепторов; 2) снижении активности мышечных веретен – уменьшает афферентацию на спинальном уровне; 3) подавлении нейрогенного воспаления; 4) ингибировании высвобождения субстанции Р и глутамата.

Эффективность ботулотоксина типа А в лечении различных форм головной боли доказана в 57 клинических исследованиях, в которых приняли участие более 7500 пациентов, страдающих мигренью, головной болью напряжения, хронической ежедневной головной болью, цервикогенной головной болью и краниоцервикальными формами фокальных дистоний [1]. Схему введения ботулинического токсина типа А при головной боли выбирают после установления диагноза, руководствуясь данными анамнеза, объективного осмотра пациента и результатами дополнительных методов исследования. Существует методика «фиксированных точек», когда в строго определенные точки вводят установленную дозу препарата. Так, при лечении хронической мигрени с типичными приступами выполняют 31 инъекцию препарата по 5 ЕД в каждую точку мышц головы и шеи с использованием онаботулотоксина А, что является официальным показанием [10]. Методику «следуя за болью» используют также при лечении других форм головной боли в зависимости от ее локализации. Чаще всего используют комбинацию различных методик. При хронической ежедневной головной боли напряжения и некоторых вариантах течения мигрени, а также лекарственно индуцированной головной боли (ЛИГБ) назначение ботулинотерапии остается «off label».

Применение БТА у пациентов с ЛИГБ. Хроническая мигрень является одной из самых распространенных болезней в мире, и она часто ассоциируется с чрезмерным использованием лекарств, что может усугубить головную боль. Таким образом, важно принять эффективные методы лечения, чтобы облегчить боль и улучшить качество жизни пациентов. Исследования PREEMT продемонстрировали эффективность БТА в лечении хронической мигрени. OnabotulinumtoxinA (OnabotA) был одобрен FDA в 2010 году для профилактического лечения хронической мигрени на основании результатов, собранных в исследовании III фазы по оценке профилактики мигрени (PREEMPT) [11]. В Центре головной боли университета Модены на выборке из 66 пациентов с диагнозами «хроническая мигрень» и «головная боль, связанная с чрезмерным использованием лекарств», проведено ретроспективное исследование [23]. Диагноз выставлялся в соответствии с классификацией International classification of headache disorders III (ICHD-III). Исследование было одобрено этическим провинциальным комитетом Модены и проведено в соответствии с последней версией Хельсинкской декларации. В рамках выборки было обследовано только 57 пациентов (46 женщин

и 11 мужчин) в возрасте от 19 до 77 лет (в среднем $50,5 \pm 13,7$ лет) с нормальным индексом массы тела ($22,8 \pm 2,3$), так как 9 человек прекратили терапию по административным причинам. У каждого пациента регистрировались частота головной боли, потребление анальгетиков, тяжесть боли, инвалидность, связанная с головной болью, качество жизни, симптомы тревоги и депрессии. Оценка проводилась с помощью индекса головной боли (ИГБ), визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), опросника влияния головной боли-6 (Headache Impact Test-6 – HIT-6), краткой формы анкеты опроса о состоянии здоровья-36, версия 2 (Short Form (36) Health Survey questionnaire Version 2 или SF-36), шкалы тревоги Цунга (Zung Self-Rating Anxiety Scale или ZUNG-A) и шкалы депрессии Цунга (Zung Self-Rating Depression Scale или ZUNG-D) соответственно. Все изменения против базовой линии (Тх против Т0) были выражены как среднее \pm SD и проанализированы при помощи одностороннего дисперсионного анализа – ANOVA (analysis of variation), а также непараметрического критерия Wilcoxon, который использовался для парных данных каждого субъекта.

Установлено, что по мере увеличения количества регулярно вводимых пациентам инъекций БТА наблюдалось статистически значимое снижение частоты головной боли, интенсивности болей и улучшение качества жизни пациентов. Отмечалось также значительное снижение тревожных и депрессивных симптомов по шкалам ZUNG-A и ZUNG-D.

В таблице 1 показано статистически значимое снижение ИГБ и потребление анальгетика в любом инъекционном сеансе по сравнению с первоначальным статусом ($p < 0,0001$).

Результаты вторичных конечных точек представлены в таблице 2, из которой видно, что показатель HIT-6 был значительно ниже, чем при пятой инъекции БТА ($p < 0,05$ для T12, $p < 0,01$ для T15 и T18), тогда как оценка ВАШ была значительно ниже уже после второй инъекции ($p < 0,01$).

Таким образом, применение БТА является эффективным способом уменьшения связанной с головной болью нетрудоспособностью и улучшения качества жизни пациентов при регулярном лечении пациентов каждые три месяца и постоянном сверхурочном времени. Прекращение терапии приводит к общему ухудшению качества здоровья жизни. Длительное лечение в течение года подтверждает стабильно положительную и устойчивую тенденцию улучшения с высоким профилем безопасности.

Применение ботулотоксина типа А при сиалорее. Одним из наиболее эффективных и перспективных подходов коррекции сиалореи на сегодняшний день является введение препаратов БТА в слюнные железы. Обладая местным антихолинергическим действием, ботулинический токсин способен блокировать не только нервно-мышечную передачу [2], но и достоверно уменьшать секрецию потовых и слюнных желез, что обусловило расширение его использования по «не моторным» показаниям [18]. Как и в большинстве стран, в России применение инъекций БТА для снижения слюноотечения, например, у детей с ДЦП не входит в перечень официальных назначений к препаратам и может осуществляться лишь «off label», с разрешения локальных этических комитетов медицинских учреждений и добровольного информированного согласия пациентов и/или их законных представителей. Несмотря

Таблица 1

ИГБ и суточное потребление анальгетиков (СПА)

Показатель	T0, n=57	T3, n=57	T6, n=50	T9, n=36	T12, n=20	T15, n=13	T18, n=7
ИГБ	$0,98 \pm 0,09$	$0,86 \pm 0,24^*$	$0,77 \pm 0,3^*$	$0,72 \pm 0,34^*$	$0,69 \pm 0,29^*$	$0,52 \pm 0,29^*$	$0,65 \pm 0,36^*$
СПА	$1,79 \pm 1,59$	$1,47 \pm 1,67^*$	$1,33 \pm 1,90^*$	$0,96 \pm 0,97^*$	$0,70 \pm 0,43^*$	$0,53 \pm 0,30^*$	$0,61 \pm 0,42^*$

Примечание: Т0 – первоначальный статус; Т3, Т6, Т9, Т12, Т15, Т18 – инъекционный сеанс, повторяющийся каждые три месяца; * – различия по сравнению с Т0, $p < 0,0001$.

Таблица 2

Результаты вторичных конечных точек

Показатель	T0, n=57	T3, n=57	T6, n=50	T9, n=36	T12, n=20	T15, n=13	T18, n=7
HIT-6 score	$63,94 \pm 6,91$	$63,6 \pm 6,89$	$62,14 \pm 8,06$	$61,94 \pm 8,13$	$58,55 \pm 9,40^*$	$55,7 \pm 9,24^{**}$	$52,28 \pm 8,69^{**}$
ВАШ	$7,98 \pm 1,26$	$6,98 \pm 1,57^{**}$	$6,01 \pm 1,89^{**}$	$5,19 \pm 1,52^{**}$	$5,14 \pm 1,61^{**}$	$4,69 \pm 1,75^{**}$	$4,25 \pm 1,48^{**}$
SF-36 Mental	$48,30 \pm 21,68$	$50,41 \pm 22,50$	$51,71 \pm 22,35$	$52,82 \pm 23,44$	$59,41 \pm 21,16$	$67,8 \pm 1,65^{**}$	$73,90 \pm 20,26^*$
SF-36 Physical	$46,35 \pm 18,90$	$46,85 \pm 20,21$	$49,17 \pm 19,90$	$48,94 \pm 19,80$	$52,58 \pm 24,69$	$62,11 \pm 2,35^*$	$70,18 \pm 23,22^*$
ZUNG-A	$41,27 \pm 10,26$	$20,69 \pm 9,82$	$40,76 \pm 10,39$	$39,43 \pm 9,74$	$37,48 \pm 9,43$	$35,08 \pm 7,11^*$	$34 \pm 6,11$
ZUNG-D	$42,95 \pm 11,25$	$42,80 \pm 11,31$	$43,4 \pm 12,08$	$41,32 \pm 10,03$	$38,23 \pm 10,39$	$35,69 \pm 7,52$	$37,14 \pm 7,65$

Примечание: Т0 – первоначальный статус; Т3, Т6, Т9, Т12, Т15, Т18 – инъекционный сеанс, повторяющийся каждые три месяца; * – различия по сравнению с Т0, $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

тря на имеющийся положительный международный опыт снижения гиперсаливации при помощи ботулинотерапии [15, 19], позволивший оценить доказательность этого метода лечения как уровень В [16], в настоящее время по-прежнему остаются вопросы относительно продолжительности эффекта БТА, его безопасности по сравнению с другими методами. Отсутствуют рекомендации по оптимальному лечению сialореи при ДЦП, основанные на критериях доказательной медицины [22]. В России в настоящее время не ведется системного изучения проблемы гиперсаливации у пациентов с ДЦП, практически отсутствует опыт применения ботулинотерапии для коррекции сialореи у детей с неврологической патологией [3].

Применение ботулотоксина типа А при гипергидрозе. Локальный гипергидроз относится к вегетативным расстройствам, значительно снижает качество жизни пациентов и стоит в числе показаний в инструкции только абоботулотоксина А. Группой учёных проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению БТА (Botox) 50 U в лечении двустороннего первичного аксиллярного гипергидроза [14]. Результаты, основанные на БТА, по мнению авторов, не могут быть перенесены на другие препараты или другие серотипы. С марта по октябрь 1999 г. на первичный аксиллярный гипергидроз были обследованы 465 пациентов. Исследование проходило в 17 европейских клиниках дерматологии и неврологии. Пациенты включались в исследование, если у них в покое при комнатной температуре в подмышечной впадине в течение 5 мин выделялось более 50 мг пота и если они не получали никакого другого лечения от гипергидроза. Рандомизировано 320 пациентов с двусторонним первичным аксиллярным гипергидрозом: 242 пациента с БТА и 78 с плацебо. К финалу испытания группа составила 307 человек: 234 (97%) в группе БТА и 73 (94%) в группе плацебо, так как 13 пациентов (8 из группы БТА и 5 из группы плацебо) отказались от участия, один из них отказался из-за неблагоприятного события, не связанного с пробным лечением; 5 человек перестали приходить на прием без объяснения причин; 7 были отозваны, так как не соблюдали протокол исследования. Длительность гипергидроза в группе БТА составила около 13–14 лет, в группе плацебо – 13–62 года и для всего населения – 13–26 лет.

БТА, по сравнению с плацебо, эффективно уменьшает потоотделение на протяжении всего времени после лечения. Доля обследованных в группе пациентов, получавших лечение БТА, была значительно выше, чем в группе плацебо в течение всех временных периодов (230 (95%) против 25 (32%) на 1-й неделе, 227 (94%) против 28 (36%) на 4-й неделе и 198 (82%) против 16 (21%) на 16-й неделе. Кроме того, разница в частоте ответа между группами во всех временных точках была намного больше, чем 25 процентных пунктов, которые были предварительно определены как клинически значимые (63% на 1-й неделе, 1,95%-ный

доверительный интервал 52 74%; 58% на 4-й неделе, 47 69%; 61% на 16-й неделе, 51 72%). Достоверно больший процент был у пациентов, регулярно получавших БТА (77%; 182/235), по сравнению с группой плацебо (18%; 13/74) ($p < 0,001$) в конце исследования. Результаты для всех других показателей эффективности также были значительно лучше в группе ботулинотоксина, чем в группе плацебо (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристики пациентов с гипергидрозом, получавших БТА, в сравнении с плацебо

Показатель	БТА	Плацебо	Всего
Области гипергидроза:			
Ладони	113	35	148
Подошва	98	28	126
Лицо	63	19	82
Триггеры гипергидроза:			
Эмоциональное напряжение	188	65	253
Физическое напряжение	174	61	235
Жар	168	58	226
Без сезонных изменений выраженности гипергидроза	164	47	211
Члены семьи с гипергидрозом	91	29	120
Прием лекарств от гипергидроза в прошлом	238	77	315
Другие процедуры лечения гипергидроза	86	27	113

Результаты исследования показали значительное уменьшение количества потоотделения у пациентов с первичным аксиллярным гипергидрозом после внутрикожных инъекций БТА. Начало действия было быстрым, и эффект поддерживался по меньшей мере 16 недель. Снижение потоотделения сопровождалось высоким уровнем удовлетворенности лечением. БТА был безопасным и хорошо переносимым, при этом сообщалось о нескольких неблагоприятных событиях.

Применение ботулотоксина типа А при депрессии. Отрицательные эмоции, такие как гнев, страх и печаль, которые преобладают при депрессии, связаны с активацией m. corrugator и m. procerus в глabellaрной области лица. Соответственно, у пациентов с депрессивными расстройствами электромиография лица выявляет относительную гиперактивность m. corrugator при различных парадигмах аффективной образности. Активация гофрированных мышц также коррелирует с психомоторным возбуждением при депрессии и способствует таким чертам лица, как «омега меланхолик» и Складки Верагута. «Откажитесь выразить страсть, и она умирает», – этот афоризм относится к гипотезе обратной связи с лицом, которая подразумевает взаимное взаимодействие между эмоциями и лицевой мышцей. Фактически есть экспериментальные доказательства того, что добровольное сокращение лицевых мышц может

направлять эмоции, которые, наоборот, выражаются активацией этих мышц. Инъекция БТА в глабеллярную область ингибирует активность мышц *m. corrugator* и *m. procerus*. Этот эффект используется в косметологической практике морщинистых линий лба.

В двух центрах Психиатрической университетской больницы университета Базеля (Швейцария) и Медицинской школе Ганновера (Германия) – группой учёных проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с августа 2009 г. по октябрь 2010 г. Это испытание было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov, № NCT00934687. Исследование было инициировано исследователями и проводилось независимо. Протокол исследования был одобрен наблюдательными советами, местными этическими комитетами и швейцарскими и немецкими регулирующими органами. Он состоял из семи посещений (базовый уровень через две, четыре, шесть, восемь, двенадцать и шестнадцать недель после начала исследования).

Участники были набраны из местных психиатрических амбулаторных отделений, у частно практикующих психиатров или через рекламу, размещенную в местной прессе.

Критериями включения были возраст от 25 до 65 лет, продолжающееся депрессивное расстройство (DSMIV 296.xx), диагностированное согласно структурированному клиническому интервью.

Положительные эффекты в виде улучшения настроения и снижения выраженности депрессии наблюдались у пациентов, которым проводилось лечение глабеллярных морщин с помощью БТА. Используя рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, авторы рекомендуют инъекцию БТА в глабеллярную область в качестве дополнительного лечения основной депрессии.

Тридцать пациентов были рандомизированы на основную группу (онтаботулинотоксин А, $n=15$) и группу плацебо (физиологический раствор, $n=15$). Первичной конечной точкой было изменение в 17-позиционной версии шкалы оценки депрессии Гамильтона через шесть недель после лечения по сравнению с исходным уровнем. Основная группа и группа плацебо не отличались существенно ни в одной из собранных базовых характеристик. На протяжении шестнадцатинедельного периода наблюдалось достоверное улучшение депрессивных симптомов в основной группе по сравнению с группой плацебо, которое оценивалось по шкале депрессии Гамильтона ($F(6,168) = 5,76$; $p < 0,001$, $h^2 = 0,17$). Через шесть недель после однократного лечения количество реципиентов, получавших БТА, уменьшилось в среднем на 47,1 и 9,2% у пациентов, получавших плацебо ($F(1,28) = 12,30$; $p < 0,002$; $h^2 = 0,31$; $d = 1,28$).

Размер эффекта был еще больше в конце исследования ($d = 1,80$). Зависимое от лечения клиническое улучшение было также отражено в индексе депрессии Бека и в шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI).

Таким образом, однократное лечение глабеллярной области БТА может обеспечить сильное и устойчивое облегчение депрессии пациентов, у которых предыдущая терапия не привела к улучшению состояния. Следовательно, подтверждается концепция, что мускулатура лица не только выражает, но и регулирует состояния настроения [13].

Применение ботулотоксина типа А при дистонии стопы у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Дистония стопы представляет двигательное постуральное расстройство, при котором конечности принимают вынужденные патологические положения. Заболевание может иметь первичную или вторичную формы с различными проявлениями в соответствии с этиологией. Деформирующие позы или движения стопы при этом появляются в результате непроизвольного одновременного мышечного сокращения антагонистов и агонистов. Чаще всего стопа разгибается и подворачивается внутрь, что может сопровождаться выраженным сгибанием пальцев ног. Дистония стопы сопровождается болью, невозможностью или затруднением стоять или ходить, а также вызывает сложности в ношении обуви. Фокальная дистония с участием только стопы и лодыжки, может возникать при идиопатической болезни Паркинсона [7]. Глубокая стимуляция головного мозга (ГСГМ) в настоящее время является важным дополнительным средством для лечения тремора, ригидности и брадикинезии при болезни Паркинсона [17]. Сообщается, что дистония является проблемой даже для тех пациентов, которым провели хирургическое вмешательство, но истинная частота дистонии у пациентов с ГСГМ неизвестна [21]. В отделении реабилитационной медицины клиники по спастичности больницы королевы Елизаветы (Южная Австралия) проведено исследование по применению ботулотоксина типа А (Botox) при дистонии стопы у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и имеющих ГСГМ. В исследовании 2016 г. приняли участие шесть пациентов в возрасте от 46 до 68 лет (соотношение мужчин и женщин 1:1). Дебют дистонии после ГСГМ в среднем составил 3 года. У двух пациентов наблюдалась двусторонняя дистония стопы, а у четверых – односторонняя. Мышцами, участвующими в вызывании дистонии стопы, были *extensor hallucis longus*, *extensor digitorum longus*, *flexor hallucis longus*, *flexor digitorum longus*, *tibialis posterior*, *gastrocnemius*, *soleus*, *flexor digitorum brevis* и *m. dorsal interossei I*.

Дистонические мышцы стопы и голеностопного сустава были идентифицированы и инъецированы препаратом БТА и оценены до и через 3 недели после инъекции, с использованием следующих шкал и проб: шкалы дистонии Бурк-Фан-Марсден (ШДБФМ), визуально-аналогового показателя боли, шкалы оценки распространенности болезни Паркинсона (ШОРБП), пробы по времени и движению (ПВД), пробы 6-минутной ходьбы (6ПМХ), скорости ходьбы и ритма на дорожке (СХР), шкалы достижения целей (ШДЦ), [6], таблица 4.

Таблица 4

Исследуемые показатели шкал и проб пациентов до и после инъекции БТА

ШДБФМ, балл		ВАШ, балл		ШОРБП, балл		ПВД, с		БПМХ, м		СХР, см/с		ШДЦ, мин	
до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
4	2	4	0	11	7	9,7	7,8	461	486	127,3	128,9	122,3	126,5
3	1	5	0	9	7	17	12,5	101	118	73	104,5	82,2	90,6
4	2	5	1	11	4	8,7	7,8	465	472	79,2	119,6	94,8	120,6
4	2	2	0	15	11	14	12	294	307	78,1	94,7	97,5	107
4	0	7	2	14	10	11	10	364	382	48,1	54	85,5	96,4
3	1	2	0	12	4	13	14	275	331	72,6	76,9	110,3	114,1

Через три недели после инъекции БТА было отмечено улучшение показателей по скорости ходьбы и шкалам боли, ШОРБП, БПМХ. У пяти из шести пациентов улучшились показатели по пробе ПВД. Пациенты также сообщили об улучшениях по ШДЦ. Инъекция БТА значительно уменьшала дистонию стопы, болевой синдром и функциональные исходы дистонии нижних конечностей у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона с ГСГМ.

Таким образом, применение лекарственных средств вне инструкции в неврологической практике встречается часто. Поэтому создание национальной нормативной базы «off label» по применению БТА – необходимая задача в современных условиях для составления стандартов протоколов лечения заболеваний в неврологии. В медицинской практике общепринято, что стандартом лечения того или иного состояния является клиническое руководство и/или инструкции лекарственных средств. Поэтому врач обладает определенной свободой терапевтических действий в пределах лечебного стандарта, и использование «off label» не возлагает на него криминальной ответственности. Необходимо помнить, что применение лекарственных средств «off label» требует наличия достаточного количества клинических наблюдений и высокой ответственности лечащего врача.

Литература

1. Артеменко, А.Р. Токсин ботулизма типа А в лечении болевых синдромов / А.Р. Артеменко [и др.] // Рус. мед. жур. – 2008. – Т. 16, спец. вып. «Болевой синдром». – С. 40–44.
2. Ключкова, О.А. Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук / О.А. Ключкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. № 10 (5). – С. 31–39.
3. Носко, А.С. Коррекция саливации в нейропедиатрии. Фокус на препаратах ботулинического токсина типа А как метод первого ряда выбора / А.С. Носкова [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. – 2013. – № 2 (21). – С. 33–38.
4. Орлова, О.Р. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей / Орлова О.Р., Яхно Н.Н. – М: Каталог, 2001. – 200 с.
5. Тиммербаева, С.Л. Ботулинический токсин типа А (Диспорт) — новое слово в клинической нейрофармакологии / С.Л. Тиммербаева // Фарматека. – 2005. – № 17. – С. 40–46.
6. Anupam, D.G. Botulinum toxin for foot dystonia in patients with Parkinson's disease having deep brain stimulation: a case series and a pilot study / D.G. Anupam [et al.] // J. Rehabil. Med. – 2016. – № 48. – P. 559–562.
7. Ashour, R. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease / R. Ashour [et al.] // Lancet Neurol. – 2005. – № 4. – P. 423–431.
8. Dressler, D. Botulinum toxin: mechanism of action / D. Dressler [et al.] // Eur Neurol. – 2005. – № 53 (1). – P. 3–9.
9. Delgado, M.R. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society / M.R. Delgado [et al.] // Neurology. – 2010. – № 74 (4). – P. 336–343.
10. Tepper, D. Onabotulinumtoxin A (Botox) / D. Tepper // Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2014. – № 4 (54). – P. 787–788.
11. Diener, H.C. Onabotulinumtoxin A для лечения хронической мигрени: результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого этапа испытания PREEMPT 2 / H.C. Diener [et al.] // Cephalalgia. – 2010. – № 30. – P. 804–814.
12. Hoare, B.J. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE) / B.J. Hoare [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – № 1. – P. 34–69.
13. Kalak, N. Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial / Kalak, N. [et al.] // Journal of Psychiatric Research. – 2012. – № 46. – P. 23–26.
14. Naumann, M. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial / M. Naumann // BMJ. – 2001. – № 323. – P. 1–4.
15. Naumann, M. Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / M. Naumann [et al.] // Neurology. – 2008. – № 70 (19). – C. 1707–1714.
16. Naumann, M. Evidence based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders / M. Naumann [et al.] // Toxicon. – 2013. – № 67. – P. 141–152.
17. Okun, M.S. Deep-brain stimulation—entering the era of human neural-network modulation // M.S. Okun / N Engl J Med. – 2014. – № 371. – P. 1369–1373.
18. Reddihough, D. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement / D. Reddihough // Eur J Neurol. – 2010– № 17 (Suppl. 2). – P. 109–121.
19. Rodwell, K. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review / K. Rodwell [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2012. – № 54 (11). – P. 977–987.

20. Sakzewski, L. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia / L. Sakzewski // *Pediatrics*. – 2009. – № 123 (6). – P. 1111–22.
21. Tolosa, E. Dystonia in Parkinson's disease / E. Tolosa // *J Neurol*. – 2006. – № 253. – P. 7–13
22. Walshe, M. Interventions for drooling in children with cerebral palsy / M. Walshe // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – № 2. – P. 8624
23. Guerzoni, S Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment / S. Guerzoni [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2016. – № 17. – P. 48.

L.R. Akhmadeeva, Kh.P. Derevyanko

«Off-label» use of botulinic toxin type A preparations in neurological practice

Abstract. *The modern view on the application of botulinum toxin type A for the off-label use in neurology and foreign experience analysis are presented. The «off-label» category referred to any prescription of a medication in case of using it for unregistered indications, with product instruction violation or in the presence of contraindications including age restrictions. The sources of information about medicines were the leaflets of manufacturers of medicines and the State Register of Medicines. It is well known that Botulinum toxin type A is a good therapeutic option for treating children with cerebral palsy. Increased efficacy of regularly repeated cycles with Onabotulinumtoxin A in medication-overuse headache patients beyond the first year of treatment. Botulinum toxin type A is effective in the management of sialorrhea. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for primary axillary hyperhidrosis and produces high levels of patient satisfaction. Facing depression with botulinum toxin: positive effects on mood have been observed in subjects who underwent treatment of glabellar frown lines with botulinum toxin and, in an open case series, depression remitted or improved after such a treatment. Botox injection significantly improved foot dystonia, pain and lower limb functional outcomes in patients with Parkinson's disease with deep brain stimulation. The paper describes the problems associated with the lack of clinical data about the possibility of using botulinum toxin type A in different conditions, emphasizes the need to organize clinical trials and educational programs for neurologists as well as more active implementation of protocols for the treatment of patients.*

Key words: «off label» application, botulinum toxin type A, medicines, neurology, depression, sialorrhea, hyperhidrosis, dystonia of the foot, medication-overuse headache, infantile cerebral palsy.

Контактный телефон: +7-927-928-42-88; e-mail: khristina@mail.ru