

Сравнение Botox® или Prosigne® и блокада лицевого нерва в качестве вспомогательного средства при хронической мигрени

Габриэла Р. Лауретти^{1*}, Кристиана П. Роза², Антонио Китама¹, Бруно С. П. Лопес¹

¹Школа медицины Рибейран Прето, Университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия

²Больница Сирио Либанес, Сан-Паулу, Бразилия

Эл. почта: glaureti@fmrp.usp.br, chris.pellegrinorosa@mac.com, akitayama@hotmail.com,
brunocapolo@yahoo.com.br

Получено 10 апреля 2014 г.; пересмотрено 23 мая 2014 г.; принято к публикации 5 июня 2014 г.

Авторские права © 2014 принадлежат авторам и издательству Scientific Research Publishing Inc.

Данная работа распространяется под лицензией Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Резюме

Обоснование: К рекомендуемым методам лечения хронической мигрени относятся: 1) внутримышечное введение ботулотоксина (БТХ) каждые 12 недель и 2) блокада периферических нервов головы. В настоящем исследовании оценивалась эффективность блокады лицевого нерва в сочетании с однократным введением различных низких доз ботулотоксина. Методы: Сорок пациентов с мальформацией Киари, которым была проведена односторонняя блокада лицевого нерва (надглазничная, надблоковая и височно-ушная), были разделены на 4 рандомизированные группы в двойном слепом исследовании для получения через 7 дней: 25 ME Botox® (группа Botox), 25 ME Prosigne® (группа 25-Pro), 33,3 ME Prosigne® (группа 33-Pro) или физиологический раствор (контрольная группа), при этом доза разделена на 10 участков в лобной и двусторонней височной областях. Были оценены обезболивающий эффект и побочные эффекты: 1) до блокады лицевых нервов и 2) через 4 недели, 3) 8 недель и 4) 12 недель после применения ботулотоксина типа А или физиологического раствора (клиническое исследование НС № 12465). Результаты: применение Botox® (25 ME) или Prosigne® (33,3 ME) приводило к интервалам между приступами головной боли не менее семи дней, что сопровождалось снижением частоты и интенсивности приступов на 70% в течение 12 недель ($P < 0,05$), в то время как доза Prosigne® в 25 ME обеспечивала анальгезию в течение 8 недель. Коэффициент пересчета между Botox® и Prosigne® составил 1:1,3. Выводы: Внутримышечное введение препарата Botox® (25 ME) или Prosigne® (33,3 ME) через неделю после блокады нерва на болезненной стороне было одинаково эффективно в течение 12 недель у пациентов с хронической ежедневной головной болью, при этом коэффициент пересчета между Botox® и Prosigne® составил 1:1,3.

Ключевые слова

Botox, Prosigne, китайский токсин ботулин, хроническая мигрень, периферическая блокада

* Ответственный автор.

Как цитировать эту статью: Лауретти, Г.Р. и др. (2014) Сравнение Botox® и Prosigne® и блокада лицевого нерва в качестве вспомогательного средства при хронической мигрени. *J. Biomedical Science and Engineering*, 7, 446-452.
<http://dx.doi.org/10.4236/jbise.2014.78047>

1. Обоснование

Применение онботулинумотоксина-А (Botox) представляет собой профилактическую терапию для пациентов с хронической мигренью (СМ) [1], который был одобрен в 2010 году по этим показаниям Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами. Мигрень является наиболее распространенным подтипом хронической ежедневной головной боли (44%), за ней следует подтип головной боли напряжения (28%) [2]. Рекомендуемый курс лечения включает инъекции ботулотоксина (БТХ) каждые 12 недель в различные участки головы и шеи, с общей дозой от 155 до 195 МЕ [3] [4], и с 5 циклами для эффективного результата [5]. Однако блокада периферических лицевых нервов, таких как аурикулотемпоральный, надглазничный и супратрохлеарный нервы, среди прочих, представляет собой цель для борьбы с мигренью [6]. У пациентов с мигренью, которым проводилась блокада надглазничных и подглазничных нервов 1% раствором лидокаина в течение 3 циклов с интервалом в 3 дня, наблюдалось эффективное уменьшение приступов в течение 6 месяцев наблюдения [7].

В настоящем исследовании оценивалась эффективность периферической блокады ветвей тройничного нерва (надглазничной, надблоковой и височно-ушной) в сочетании с однократным введением низких доз различных ботулотоксинов в лобную и височную области у пациентов с СМ, *m.e.* Botox® и Prosigne® (китайский ВТХ).

2. Методы

Исследование было одобрено Комитетом по этике научных исследований учреждения (клиническое исследование НС № 12465), и все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие. Мы отобрали 40 пациентов, посещающих Центр лечения боли при учебном госпитале Медицинской школы Рибейран-Прету Университета Сан-Паулу, в возрасте от 21 до 60 лет с хронической ежедневной односторонней головной болью, характеризующейся длительностью более 12 месяцев и не поддающейся стандартному лечению антидепрессантами и нестероидными противовоспалительными средствами. или противосудорожные препараты, или бета-адреноблокаторы [8]. Пациенты были разделены на 4 группы (n = 10) и проспективно обследованы в рамках рандомизированного двойного слепого исследования. Критерии исключения: Наличие инфекционного процесса в месте нанесения препарата, сопутствующие иммунологические заболевания, наличие в анамнезе аллергии на ботулотоксин типа А, применение ботулотоксина типа А в течение последнего года, сахарный диабет или отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам сначала проводили три блокады лицевого нерва на пораженной стороне (супраорбитальная, супратрохлеарная и височно-нижнечелюстная блокада) в положении лежа на спине. Конечный объем раствора, составляющий 9 мл, был поровну распределен между тремя блокадами, выполненными у каждого пациента. Каждая из трех блокад лица проводилась путем введения раствора, содержащего 1) 10мкг клонидина, 2) 6,6 мг депо-дексаметазона и 3) 20 мг лидокаина без сосудосуживающего средства (объемом 3 мл). Через семь дней после блокады лицевого нерва пациенты были случайным образом разделены на две группы: одна получала внутримышечную инъекцию 25 МЕ Botox (группа «Botox»), другая — 25 МЕ Prosigne (группа «Pro-25»), третья — 33,3 МЕ Prosigne (группа «Pro-33»), а третья — только 0,9% физиологического раствора (контрольная группа). Пациенты были закодированы для случайного распределения по различным группам с помощью компьютера.

Колбы, содержащие 100 IUBTX-A (Botox или Prosigne), хранились в холодильнике при температуре -4 °C. В каждую колбу непосредственно перед применением раствор разбавляли 0,9%-ным физиологическим раствором при комнатной температуре. Препарат ВТХ-А, закодированный для каждого пациента, был разведен одним из авторов до конечного объема 5 мл 0,9%-ным физиологическим раствором. Другой автор вводил по 0,5 мл на каждое место нанесения в двусторонние лобные и височные мышечные области. Финальная доза в 0, 25 или 33,3 МЕ вводилась внутримышечно в лобную область, при этом равные дозы распределялись в 8 различных точках лобной области и 2 точках височной области (по одной точке с каждой стороны) вторым автором, который не знал содержимого предварительно подготовленного шприца (0, 2,5 или 3,3 МЕ на каждую точку введения). Восемь лобных точек были определены, начиная с двух горизонтальных срединных линий (одна из них на 1 см выше линии бровей, а другая разделяет лоб посередине), и эти линии пересекались с каждой стороны двумя другими вертикальными линиями, равноудаленными друг от друга. В каждый участок, расположенный на пересечении линий, вводили 0,5 мл раствора, всего 8 участков в лобной области. По 0,5 мл раствора на каждом участке височной мускулатуры вносили в равное количество раствора с каждой стороны, всего по 10 участков на пациента.

Процедура проводилась в положении пациента, удобно расположившегося в кресле. После выписки из больницы пациенту было рекомендовано не оказывать давление на лобную область, сохранять вертикальное положение головы и не опускать ее в течение 4 часов. Данные о боли и побочных эффектах оценивались третьим автором в каждой из следующих временных точек на основании ежедневных отчетов пациентов: 1) перед блокадой лицевых нервов; 2) через 4 недели; 3) через 8 недель и 4) через 12 недель после применения ботулотоксина типа А или 0,9% физиологического раствора.

Частота возникновения приступов головной боли и их интенсивность регистрировались с помощью визуальной числовой шкалы длиной 10 см (VNS-10-cm), где нулевой конец соответствовал «отсутствию боли», а 10-сантиметровый конец — «максимально сильной боли».

Было зафиксировано время, прошедшее с момента приема препарата до достижения как минимум 50% облегчения боли. Диклофенак (50 мг) назначали с интервалом в 6 часов для купирования боли в качестве обезболивающего средства, а все пациенты принимали 25 мг amitriptilina перед сном.

3. Статистический анализ

Количество пациентов в каждой группе и используемые дозы ботулотоксина типа А были определены на основе предыдущего пилотного исследования. Было высказано предположение, что применение ботулотоксина типа А снизит частоту болевых приступов и их интенсивность как минимум на 50% по сравнению с контрольной группой. При мощности теста 80% и $\alpha = 0,05$ в каждой группе должно быть не менее 8 пациентов. Демографические данные анализировались с помощью критерия хи-квадрат (физическое состояние и пол) или с помощью одностороннего дисперсионного анализа (остальные данные). Для сравнения времени возникновения головной боли, частоты приступов головной боли и времени облегчения боли между различными группами использовался односторонний дисперсионный анализ (ANOVA). Анализ различий во времени внутри одной группы проводился с использованием критерия Фридмана. Частота возникновения побочных эффектов и использование вспомогательных препаратов сравнивались с помощью критерия хи-квадрат с поправкой на множественные сравнения. Значения VNS и потребление анальгетиков сравнивались с помощью двухстороннего дисперсионного анализа для повторных измерений или с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$. Значения p впоследствии корректировались с помощью апостериорного теста Тьюки для определения достоверно значимых различий.

4. Результаты

Все четыре исследуемые группы были статистически сопоставимы по статусу ASA, полу, возрасту, массе тела, росту и продолжительности истории хронической мигрени в годах (Таблица 1). Все пациенты классифицировали свою мальформацию Киари как максимально тяжелую (VNS = 10 см, данные не показаны, $p > 0,05$). Из каждой группы (контрольная, группа 25-Pro и группа Botox) был исключен один пациент из-за неполных данных.

В Таблице 2 представлены значения интенсивности боли во время приступов головной боли, основанные на шкале VNS (0-10 см), непосредственно перед введением BTX-A (VNS-0) и на 4-й (VNS-4), 8-й (VNS-8) и 12-й неделе (VNS-12).

До проведения блокады лицевого нерва все четыре группы были схожи между собой по интенсивности боли (VNS-0; Таблица 2) и частоте приступов (циклов) мигрени (Таблица 3; $p > 0,05$).

Таблица 1. Демографические данные.

	ASA I/II	Пол (М/Ж)	Возраст (лет)	Вес (кг)	Рост (см)	История изменения числа СМ (лет)
Группа Botox	0/9	3/6	46 ± 13	64 ± 10	163 ± 9	17 ± 7
Группа 25-Pro	0/9	3/6	45 ± 16	64 ± 11	166 ± 7	17 ± 10
Группа 33-Pro	0/10	3/7	43 ± 14	66 ± 10	166 ± 8	15 ± 7
Контрольная группа	0/9	2/7	49 ± 14	68 ± 14	165 ± 8	16 ± 9

Группы были схожи по демографическим характеристикам ($p > 0,05$). СМ — хроническая мигрень; ASA — Американское общество анестезиологов — классифицирует как наличие в анамнезе СМ. Ж — женщина; М — мужчина. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; 25-Pro—25 UI of Prosigne®; 33-Pro—33 UI of Prosigne®.

Таблица 2. Численные значения (VNS от 0 до 10 см) во время мигрени повышаются непосредственно перед применением BTX-A (VNS-0), на 4-й неделе после применения BTX-A (VNS-4), на 8-й неделе (VNS-8) и на 12-й неделе применения (VNS-12).

	VNS-0	VNS-4	VNS-8	VNS-12
Группа Botox	9,4 ± 0,7	4,3 ± 0,9	4,4 ± 1,3	5,2 ± 1,3
Группа 25-Pro	9,3 ± 0,9	4,5 ± 1,2	5,9 ± 1,2	9,0 ± 1,4
Группа 33-Pro	9,4 ± 0,8	4,3 ± 0,9	4,6 ± 1,3	5,4 ± 1,3
Контрольная группа	9,5 ± 0,5	6,4 ± 0,8	9,2 ± 0,7	9,2 ± 0,7

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; 25-Pro—25 UI of Prosigne®; 33-Pro—33 UI of Prosigne®. Среди различных групп: (значительные результаты лечения включали Botox и 33 Pro в течение 12 недель, а также 25 Prowasin — значимые результаты были получены при оценке на 12-й неделе). VNS—0 и VNS—4: Все группы были схожи ($p > 0,05$); VNS-: 25-Pro = 33-Pro = Botox < Контроль ($p < 0,05$); VNS-12: Botox = 33-Pro < 25-Pro = Контроль ($p < 0,05$). Между одной и той же группой: (Значительный эффект от лечения сохранялся в течение 12 недель для препаратов Botos и 33 Pro, тогда как для 25 Pro G — только в течение 8 недель). Botox: VNS-0 > VNS-4 = VNS-8 = VNS12 ($p < 0,02$); 25-Pro: VNS-0 = VNS-12 > VNS-4 = VNS-8 ($p < 0,05$); 33-Pro: VNS-0 > VNS-4 = VNS-8 = VNS12 ($p < 0,02$); Контроль: VNS-0 = VNS-8 = VNS-1 > VNS-4 ($p < 0,05$).

Таблица 3. Частота приступов мигрени за последние 4 недели.

	День 1	4 недели	8 недель	12 недель
Группа Botox	12 ± 9	2 ± 2	2 ± 3	5 ± 3
Группа 25-Pro	13 ± 8	3 ± 2	4 ± 3	10 ± 3
Группа 33-Pro	13 ± 7	3 ± 1	3 ± 2	5 ± 2
Контрольная группа	14 ± 6	5 ± 4	13 ± 7	13 ± 7

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; 25-Pro—25 UI of Prosigne®; 33-Pro—33 UI of Prosigne®. Среди различных групп: (Снижение частоты кризов СМ во времени было значимым только для Botox и 33 Pro в течение 12-недельного периода оценки, в то время как для 25 Pro этот показатель был незначимым на данном этапе). День 1 и 4 недели: Все группы были схожи ($p > 0,05$); 8-я неделя: Botox = 25-Pro = 33-Pro < Контроль ($p < 0,05$); 12-я неделя: Botox = 33-Pro < 25-Pro = Контроль ($p < 0,05$). Между одной и той же группой: Botox: VNS-0 > VNS-4 = VNS-8 = VNS12 ($p < 0,05$); 25-Pro: VNS-0 = VNS-12 > VNS-4 = VNS-8 ($p < 0,05$); 33-Pro: VNS-0 > VNS-4 = VNS-8 = VNS12 ($p < 0,05$); Контроль: VNS-0 = VNS-4 = VNS-8 > VNS-12 ($p < 0,05$).

За 4 недели наблюдения, при сравнении в группах, было выявлено, что у всех пациентов наблюдалось уменьшение интенсивности боли (Таблица 2) и частоты приступов мигрени (Таблица 3) по сравнению с их начальной неделей лечения ($p < 0,05$ для контрольной группы и группы 25-Pro, $p < 0,02$ для остальных групп). Напротив, сравнение между группами показало, что все группы были похожи друг на друга ($p < 0,05$).

На 8-й неделе исследования в группах, получавших Botox и 33-Pro, продолжало наблюдаться уменьшение числа приступов, по крайней мере, на величину 70% (Таблица 3; $p < 0,02$) и уменьшение интенсивности боли (Таблица 2; $p < 0,05$), со снижением числового значения VNS по сравнению с контрольной группой ($p < 0,02$). В группе 25-Pro наблюдалась меньшая интенсивность боли (на 50%) и более низкая частота головных болей по сравнению с контрольной группой (Таблица 2 и Таблица 3; $p < 0,05$).

В 12-й неделе оценки только в группах, получавших Botox и 33-Pro, наблюдалось снижение интенсивности боли ($p < 0,05$) и уменьшение частоты приступов в течение 4 недель по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей 25-Pro ($p < 0,05$). В течение этого периода группы 25-Pro и контрольная группа были схожи между собой ($p > 0,05$).

В Таблице 4 описывается время (в минутах), прошедшее до исчезновения боли (снижение болевых ощущений как минимум на 50%) после приступов мигрени, вызванных приемом внутрь обезболивающих препаратов. Полученные данные показали, что в группах показатели пациентов были схожими на 1-й и 28-й день ($p > 0,05$). Однако до применения ТХВ-А время, необходимое для облегчения боли, составляло 6 часов, по сравнению с 1 часом через 4 недели после его применения ($p < 0,02$; Таблица 4). В целом, до 4-й недели все группы были схожи ($p > 0,05$), до 8-й недели в контрольной группе не наблюдалось обезболивающего эффекта ($p < 0,05$); и на 12-й неделе только группы, получавшие Botox и 33-Pro, сохранили положительный эффект в отношении контроля боли ($p < 0,05$).

5. Обсуждение

Представленные результаты демонстрируют, что внутримышечное введение 25 МЕ препарата Botox® или 33,3 МЕ препарата Prosigne® приводило к аналогичному обезболиванию в течение 12-недельного периода наблюдения у пациентов с СМ с точки зрения интенсивности приступов головной боли, времени купирования после приема обезболивающего диклофенака и частоты приступов головной боли за последние недели. В обеих группах наблюдался период не менее семи дней без приступов головной боли и снижение частоты и интенсивности приступов как минимум на 70%, при этом в группах в течение 4 и 8 недель отмечались схожие временные побочные эффекты. На 12-й неделе оценки было отмечено снижение частоты и интенсивности приступов как минимум на 50%.

Доза Prosigne® 25 МЕ привела к снижению частоты и интенсивности приступов головной боли на 70%, причем этот эффект сохранялся до 8-й недели в группе, принимавшей 25-Pro, и до 4-й недели в контрольной группе. Данные, полученные двойным слепым методом, позволили определить коэффициент пересчета между Botox и Prosigne как 1:1,3, что согласуется с предыдущими не слепыми исследованиями на пациентах с дистонией и мышечными спазмами [9] [10]. В отличие от этого, два других исследования показали, что соотношение между препаратами Botox® и Prosigne® составляет 1:1 в отношении оценки спастической активности (12 недель) [11] и дистонии (11 недель) [12], где Prosigne® был аналогичен Botox® в отношении разглаживания мимических морщин в течение 8 недель, что согласуется с настоящим исследованием [13]. Ботулотоксин типа А применялся в качестве профилактического средства против мигрени [5] [13]. Окончательный обезболивающий эффект ботулотоксина типа А (Botox или Prosigne), вероятно, обусловлен сочетанием его периферического и центрального действия. Классически, ботулотоксин типа А воздействует на периферические синаптические окончания, блокируя высвобождение нейромедиатора ацетилхолина путем связывания с его рецептором на нейронной мембране, после чего он транспортируется в клетку и хранится в эндосомальном компартменте посредством pH-зависимой транслокации. [14]. Попадая в цитоплазму, серотип-А расщепляет белок SNAP-25, один из белков, необходимых для функционирования эндосомального пузырька. Протеолиз SNAP-25 усугубляется деполяризацией вторичной мембраны под действием K^+ в присутствии Ca^{++} [14].

Таблица 4. Время (мин), прошедшее до облегчения боли (снижение болевых ощущений как минимум на 50%) после приступов мигрени, вызванных приемом обезболивающих препаратов внутрь.

	Время-день 1 (мин)	Время-день 28 (мин)	Время-день 56 (мин)	Время-день 84 (мин)
Группа Botox	245 ± 69	59 ± 28	57 ± 13	70 ± 22
Группа 25-Pro	246 ± 95	57 ± 32	84 ± 16	176 ± 56
Группа 33-Pro	252 ± 69	59 ± 28	65 ± 13	68 ± 34
Контрольная группа	246 ± 80	65 ± 42	228 ± 74	240 ± 77

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; 25-Pro—25 UI of Prosigne; 33-Pro—33 UI of Prosigne. Среди различных групп: День 1 и день 28: Все группы были схожи ($p > 0,05$); День 56: Botox = 25-Pro = 33-Pro < Контроль ($p < 0,02$); День 84: Botox = 33-Pro < 25-Pro = Контроль ($p < 0,05$). Между одной и той же группой: Botox: день-1 > день-28 = день-56 = день-84 ($p < 0,05$); 25-Pro: день-1 = день-84 > день-28 = день-56 ($p < 0,05$); 33-Pro: день-1 > день-28 = день-56 = день-84 ($p < 0,05$); Контроль: день-1 = день-56 = день-84 > день-28 ($p < 0,05$).

Локально может наблюдаться снижение возбудимости окончаний гамма-мотонейронов и возможная миграция в мышцы, окружающие место нанесения или расположенные удаленно [15]. Было показано, что применение ВТХ снижает местную выработку сенсibilизаторов ноцицепторов таких как вещество Р [16] [17], и блокирует местные вегетативные пути, что приводит к обезболивающему эффекту за счет периферического воздействия, или за счет воздействия на мышечный тонус [18]. Несмотря на обезболивающий эффект, наблюдаемый при различных моделях обезболивания, ВТХ-А, по-видимому, не действует как обезболивающее средство при воспалительном процессе или первичной или вторичной гипералгезии [19], этот факт оправдывает его применение для профилактики хронической головной боли, а не в качестве обезболивающего средства, оказывающего abortивное действие при приступах головной боли.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что ботулинический токсин, помимо местного и периферического воздействия, также влияет на центральную нервную систему. После периферического введения токсин, по-видимому, достигает переднего рога спинного мозга путем ретроградного переноса по аксонам [15], воздействуя там на центральные синапсы, которые ингибируют клетки Реншоу, тем самым усиливая эффект расслабления периферических мышц гамма-мотонейрона [15]. Ингибирование высвобождения центрального нейромедиатора глутамата и предотвращение выработки Fos, непосредственного продукта гена c-Fos, может привести к снижению центральной сенсibilизации [20].

В рамках протокола всем пациентам с хронической мигренью проводили блокаду лицевых нервов с применением дексаметазона, клонидина и лидокаина. В ряде исследований сообщалось об использовании блокады лидокаином и стероидами, при этом отмечалось, что анальгезия длится дольше, чем время действия местного анестетика лидокаина и стероидного противовоспалительного средства. [21]–[23].

У пациентов контрольной группы на 28-й день наблюдался анальгетический эффект, аналогичный эффекту группы 25-Pro, что позволяет предположить, что начальное и временное анальгетическое действие в разных группах частично обусловлено применением дексаметазона, лидокаина и клонидина. Применение стероидов при хронической головной боли может купировать приступы, но эти препараты нельзя использовать в качестве профилактических средств, что указывает на ограниченность их применения. [24]. В настоящем исследовании дексаметазон использовался в качестве вспомогательного abortивного средства для купирования приступов головной боли, что клинически наблюдалось на основании снижения частоты и интенсивности приступов головной боли у пациентов контрольной группы. Было показано, что стероиды взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами, расположенными на периферии и в спинном мозге, модулируя действие спинальных N-метил-D-аспаратных рецепторов [25], способствующих воздействию ВТХ-А на центральную нервную систему [20]. Хотя агонист α -2 клонидин, по-видимому, не эффективен для профилактики мигрени [26], этот препарат обладает местным анестезирующим действием, которое усиливает действие лидокаина [27]. Недавние исследования показали, что клофелин, вводимый вблизи нервных окончаний, уменьшает сигналы аксональной проводимости и снижает уровень провоспалительных цитокинов и простагландинов, вырабатываемых при валлеровой дегенерации, что приводит к центральной сенсibilизации и повышенной возбудимости. [28]. Эти данные могут оправдать использование клонидина в качестве вспомогательного средства для купирования приступов головной боли в сочетании с дексаметазоном, оба препарата вводятся местно. Местное применение лидокаина усиливало анальгетический эффект дексаметазона и клонидина. [29] И этого было достаточно само по себе, чтобы обеспечить обезболивание в течение 6 месяцев. [9].

6. Заключение

В заключение, двойное слепое исследование ботулотоксина типа А в качестве профилактического средства выявило коэффициент конверсии 1:1,3 между препаратами Botox и Prosigne у пациентов с хронической мигренью, которым проводилась блокада лицевых нервов клонидином, дексаметазоном и лидокаином для купирования приступов головной боли. В данном исследовании использовались данные о частоте и интенсивности хронических заболеваний, полученные путем самоотчета, что могло привести к предвзятости и занижению данных.

Кроме того, затраты на лекарственные препараты и косвенные затраты (которые могут быть выше прямых затрат на лечение мигрени) не оценивались.

Ссылки

- [1] Фрэмpton, Дж. Э. (2012) ОнаботулинотоксинА (BOTOX®): Обзор его применения в профилактике головных болей у взрослых с хронической мигренью. *Drugs*, **72**, 825-845. <http://dx.doi.org/10.2165/11208880-000000000-00000>
- [2] СейедСаадат, С.М., Хосейнинежад, М., Бахшайеш, Б., Хосейни, М. и Нагипур, М. (2013) Эпидемиология и клинические характеристики хронической ежедневной головной боли в клинической когорте населения Ирана. *Neurological Sciences* [Электронная версия опубликована до выхода печатной версии]
- [3] Ашкенази, А. и Блюменфельд, А. (2013) Онаботулинотоксин-А для лечения головной боли. *Headache*, **53**, 54-61. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12185>
- [4] Зильберштейн, С.Д., Блюменфельд, А.М. Кэди, Р.К., Тернер, И.М., Липтон, Р.Б., Динер, Х.К., Аврора, С.К., Сириманне, М., ДеГрайз, Р.Е. Туркель, К.С. и Додик, Д.В. (2013) Онаботулинотоксин-А для лечения хронической мигрени: PREEMPT: Объединенный 24-недельный анализ подгруппы пациентов, у которых на исходном этапе наблюдалось злоупотребление лекарственными препаратами при острой головной боли. *Journal of the Neurological Sciences*, **331**, 48-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.003>
- [5] Аврора, С.К., Додик, Д.В. Динер, Х.К., ДеГрайз, Р.Е. Туркель, К.С., Липтон, Р.Б. и Зильберштейн, С.Д. (2014) Онаботулинотоксин-А при хронической мигрени: Эффективность, безопасность и переносимость у пациентов, прошедших все пять циклов лечения в рамках клинической программы PREEMPT. *Acta Neurologica Scandinavica*, **129**, 61-70. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12171>
- [6] Левин, М. (2010) Блокада нервов в лечении головной боли. *Neurotherapeutics*, **7**, 197-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2010.03.001>
- [7] Ильхан Альп, С. и Альп, Р. (2013) Блокада надглазничного и подглазничного нервов у пациентов с мигренью: результаты 6-месячного клинического наблюдения. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **17**, 1778-1781.
- [8] Шустер, Л. (2003) Основные моменты 11-го Конгресса Международного общества по изучению головной боли, состоявшегося 13-16 сентября 2003 года в Риме, Италия. Обновление системы классификации головной боли. *Drug News & Perspectives*, **16**, 692-697.
- [9] Ван, С. и Тан, С. (1998) Сравнение Botox и китайского ботулинического токсина типа А при дистонии шейки матки. *Zhong Hua Yi Xue Za Zhi*, **78**, 131-134.
- [10] Тан, С. и Ван, С. (2000) Сравнение Botox с китайским ботулиническим токсином типа А. *Chinese Medical Journal (England)*, **113**, 794-798.
- [11] Гуарани, Ф.К., Пикон, П.Д., Гуарани, Н.Р., дос Сантос, А.С., Кьелла, Б.П., Бароне, К.Р., Фендт, Л.К. и Шестацкий, П. (2013) Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование двух ботулотоксинов типа А у пациентов со спастичностью. *PLoS One*, **8**, идентификатор статьи: e56479. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056479>
- [12] Квальято, Э.М., Карелли, Э.Ф. и Виана, М.А. (2010) Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность ботулинических токсинов типа А (Botox и Prosigne) при лечении цервикальной дистонии. *Clinical Neuropharmacology*, **33**, 22-6.
- [13] Зильберштейн, С.Д., Старк, С.Р., Лукас, С.М., Кристи, С.Н. ДеГрайз, Р.Е. и Туркель, К.С. (2005) Исследовательская группа BoNTA-039. Ботулотоксин типа А для профилактического лечения хронической ежедневной головной боли: Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Mayo Clinic Proceedings*, **80**, 1126-1137. <http://dx.doi.org/10.4065/80.9.1126>
- [14] Келлер, Дж.Э., Цай, Ф. и Нил, Э.А. (2004) Поглощение нейротоксина ботулина культивируемыми нейронами. *Biochemistry*, **43**, 526-532. <http://dx.doi.org/10.1021/bi0356698>
- [15] Грейси, Дж.М. (2004) Физиологические эффекты ботулинического токсина при спастичности. *Movement Disorders*, **19**, 120-128. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20065>
- [16] Аргофф, С.Е. (2002) Целенаправленный обзор применения ботулинического токсина при нейропатической боли. *Clinical Journal of Pain*, **18**, 177-181. <http://dx.doi.org/10.1097/00002508-200211001-00010>
- [17] Кляйн, А.В. (2004) Терапевтический потенциал ботулинического токсина. *Dermatologic Surgery*, **30**, 452-455. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30118.x>
- [18] Воллер, Б., Сыча, Т., Густорфф, Б., Шметтерер, Л., Лер, С., Эйхлер, Г.Г. Ауфф, Э. и Шнайдер, П. (2003) Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование анальгетического эффекта ботулинического токсина А. *Neurology*, **61**, 940-944. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000086374.92906.6A>
- [19] Сыча, Т., Самал, Д., Чиж, Б., Лер, С., Густорфф, Б., Шнайдер, П. и Ауфф, Э. (2006) Отсутствие антиноцицептивного или противовоспалительного эффекта ботулинического токсина А в модели воспалительной боли у человека. *Anesthesia & Analgesia*, **102**, 509-516. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000194447.46763.73>
- [20] Аоки, К.Р. (2003) Доказательства антиноцицептивной активности ботулинического токсина типа А в лечении боли. *Headache*, **43**, 9-15. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.43.7s.3.x>

- [21] Африди, С.К., Шилдс, К.Г., Бхола, Р. и Гоудсби, П.Дж. (2006) Инъекция в большой затылочный нерв при первичных головных болях—Длительный эффект от одной инъекции. *Pain*, **122**, 126-129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.016>
- [22] Сьяастад, О., Петерсен, Х.К. и Баккетейг, Л.С. (2005) Супраорбитальная невралгия. Исследование Ваги по эпидемиологии головной боли. *Cephalalgia*, **25**, 296-304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00856.x>
- [23] Богдук, Н. (2004) Роль анестезиологической блокады в лечении головной боли. *Current Pain and Headache Reports*, **8**, 399-403. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-996-0014-2>
- [24] Стилман, М. (2006) Стероидные гормоны при кластерных головных болях. *Current Pain and Headache Reports*, **10**, 147-152. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-006-0027-x>
- [25] Ван, С., Лим, Г., Цзэн, Ц., Сунг, Б., Ян, Л.Л. и Мао, Дж.Р. (2005) Центральные глюкокортикоидные рецепторы модулируют экспрессию и функцию спинномозговых NMDA-рецепторов после повреждения периферических нервов. *Journal of Neuroscience*, **25**, 488-495. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4127-04.2005>
- [26] Дамен, Л., Брюйн, Дж. Верхаген, А.П., Бергер, М.Й. Пассхиер, Дж. и Коэс, Б.В. (2006) Профилактическое лечение мигрени у детей. Часть 2. Систематический обзор фармакологических исследований. *Cephalalgia*, **26**, 497-505. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01047.x>
- [27] Кроин, Дж. С., Буванендран, А., Бек, Д.Р., Тема, Дж.Е., Уоттс, Д.Е. и Туман, К.Дж. (2004) Продление действия лидокаина, вызванного клонидином, после блокады седалищного нерва у крыс опосредуется через активируемый гиперполяризацией катионный ток, а не посредством α -адренорецепторов. *Anesthesiology*, **101**, 488-494. <http://dx.doi.org/10.1097/00005542-200408000-00031>
- [28] Лю, Б.Г. и Айзенах, Дж.К. (2005) Гипервозбудимость аксотомизированных и соседних неаксотомизированных сенсорных нейронов снижается через несколько дней после периневрального введения клонидина в месте повреждения. *Journal of Neurophysiology*, **94**, 3159-3167. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00623.2005>
- [29] Торелли, П. и Манцони, Г.К. (2004) Кластерная головная боль: Симптоматическое лечение. *Neurological Sciences*, **25**, 119-122. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-004-0267-7>

Список сокращений

BTX — Botox
ХМ — Хроническая мигрень
НС — Hospital da Clinicas
МП — Международные подразделения
Pro — Prosigne
ВЧШ — Визуальная числовая шкала
ANOVA — Дисперсионный анализ
ASA — Американское общество анестезиологии
SNAP — Синаптосомальный ассоциированный белок

Scientific Research Publishing (SCIRP) — одно из крупнейших издательств научных журналов открытого доступа. В настоящее время издательство выпускает более 200 рецензируемых онлайн-журналов с открытым доступом, охватывающих широкий спектр академических дисциплин. SCIRP служит мировому академическому сообществу и способствует прогрессу и применению науки посредством своих публикаций.

Ниже приведен список других избранных журналов SCIRP. Отправьте нам свою рукопись любым из способов submit@scirp.org или [Портал онлайн-подачи заявок](#).

