

Ботулинотерапия невропатической боли

© Л.А. МЕДВЕДЕВА, О.И. ЗАГОРУЛЬКО, Г.Е. ШЕВЦОВА

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Невропатическая боль является актуальной медико-социальной проблемой, а фармакологические и нейрохирургические методы лечения не всегда позволяют добиться эффективного обезболивания. Цель данного обзора — обобщение клинических данных об антиноцицептивных эффектах и клиническом применении ботулинического токсина типа А (БТА) у пациентов с центральной и периферической невропатической болью. Мы проводили поиск рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов по рассматриваемой тематике в базах данных PubMed и OvidSP с 2008 г. по февраль 2020 г. Использование БТА актуально для пациентов с невропатической болью, если фармакотерапия неэффективна, недостаточно эффективна или не может быть использована. Ботулотоксин может быть применен как многоцелевой препарат для лечения таких пациентов благодаря его клинической эффективности, благоприятному профилю безопасности и длительному облегчению боли после однократной инъекции. При этом его относят к препаратам третьей линии, и необходимы дальнейшие крупномасштабные, хорошо спланированные клинические исследования для повышения уровня рекомендаций использования БТА в терапии невропатической боли.

Ключевые слова: невропатическая боль, ботулинический токсин типа А, лечение невропатической боли, ботулинический токсин при невропатической боли, ботулинотерапия невропатической боли.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Медведева Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>
Загорулько О.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2713-9577>
Шевцова Г.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-1436-4465>

Автор, ответственный за переписку: Медведева Л.А. — e-mail: ludmila.medvedeva@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Медведева Л.А., Загорулько О.И., Шевцова Г.Е. Ботулинотерапия невропатической боли. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):34–39. <https://doi.org/10.17116/pain20201802134>

Botulinum toxin treatment of neuropathic pain

© L.A. MEDVEDEVA, O.I. ZAGORULKO, G.E. SHEVTSOVA

Clinic for the study and treatment of pain Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Neuropathic pain appears to be an actual medical and social issue. Pharmacological and neurosurgical treatment methods do not always lead to effective pain relief. The aim of this review is to summarize clinical data on the antinociceptive effects and clinical use of BTA in patients with central and peripheral neuropathic pain. We searched for RCTs, systematic reviews, and meta-analyses on the subject in the PubMed and OvidSP databases from 2008 to February 2020. BTA injections may be beneficial for patients with neuropathic pain, when pharmacotherapy is ineffective, insufficiently effective or cannot be used. Botulinum toxin may be used as a multi-purpose drug for these patients due to its clinical efficacy, favorable safety profile and long-term pain relief effect after a single injection. At the same time, BTA injections are referred to the third-line drugs and further large-scale, carefully conducted clinical studies are needed to increase the recommendations level for the BTA use in terms of the neuropathic pain treatment.

Key words: neuropathic pain, Botulinum toxin type A, neuropathic pain treatment, botulinum toxin for neuropathic pain, neuropathic pain botulinum therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Medvedeva L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>; e-mail: ludmila.medvedeva@gmail.com

Zagorulko O.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2713-9577>; e-mail: ozagorulko@gmail.com

Shevtsova G.E. — <https://orcid.org/0000-0003-1436-4465>; e-mail: shevtsova.ge@gmail.com

Corresponding author: Medvedeva L.A. — e-mail: ludmila.medvedeva@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Medvedeva LA, Zagorulko OI, Shevtsova GE. Botulinum toxin treatment of neuropathic pain. *Russian journal of pain*. 2020;18(2):34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201802134>

Согласно определению Международной Ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain — IASP), невропатическая боль формируется вследствие «повреждения или заболевания соматосенсорной нервной системы» [1], позиционируется как самостоятельная нозологическая форма и представляет собой нерешенную проблему современной медицины [2]. Являясь одним из наиболее тяжелых и упорных болевых синдромов, невропатическая боль трудно поддается лечению, а проводимая патогенетическая терапия зачастую приводит к неудовлетворительным результатам [2, 3]. Это отрицательно влияет на качество жизни пациентов вследствие самого заболевания, коморбидных расстройств (тревоги, депрессии, нарушения сна), длительного приема антиконвульсантов и/или антидепрессантов, проявления их побочных эффектов, необходимости посещения медицинских учреждений, ограничения трудовой и социальной активности.

Данные о распространенности невропатической боли весьма разнятся ввиду неоднородности используемых диагностических критериев и протоколов исследований. В опубликованном в журнале «Pain» систематическом обзоре эпидемиологических исследований есть данные о наличии невропатической боли у 6,9–10% в популяции и 35% пациентов с болью [3]. Результаты проведенного в Российской Федерации (2007 г.) двухэтапного скринингового исследования продемонстрировали наличие невропатической боли у 17,8% амбулаторных пациентов, обратившихся к врачу-неврологу (33 644 пациентов из 18 городов) [4]. Большинство представленных работ выполнены с акцентом на конкретные состояния: это постгерпетическая [3], диабетическая [5, 6], послеоперационная невропатическая боль [7, 8], а также боль, развившаяся вследствие рассеянного склероза, повреждения спинного мозга, перенесенного инсульта и при онкологических заболеваниях [9, 10]. По данным пилотного проспективного наблюдательного исследования с включением 717 пациентов из 18 противоболевых и ортопедических клиник Германии, именно невропатическая боль является наиболее частой причиной хронической боли в спине [11].

Основными методами лечения невропатической боли являются медикаментозная терапия и нейрохирургические вмешательства [2, 12]. При этом препараты первой линии не всегда позволяют эффективно купировать боль [13], а их применение сопровождается появлением системных нежелательных явлений [14]. Хирургические вмешательства также имеют риск развития серьезных осложнений и даже могут ухудшать течение заболевания [15].

В связи с этим широко обсуждается возможность применения ботулиннического токсина типа A (БТА) для лечения невропатической боли. Основанием для этого являются его свойства уменьшать ноцицептивную трансдукцию, поскольку, помимо блокирования высвобождения ацетилхолина, он ингибитирует высвобождение местных ноцицептивных нейропептидов, таких как субстанция P, кальцитонин ген-родственный пептид (CGRP) и глутамат, а также экспрессию переходного рецепторного потенциала ваниллоида 1-го типа (TRPV1), тем самым уменьшая возбуждение первичных сенсорных нейронов, выраженность нейрогенного воспаления, периферическую сенсибилизацию и центральную афферентацию [16–18].

Целью данного обзора является анализ публикаций о возможностях применения БТА в лечении невропатиче-

ской боли. Использованы базы данных PubMed и OvidSP (с 2008 г. по февраль 2020 г.).

Группа по изучению невропатической боли (Neuropathic Pain Special Interest Group — NeuPSIG) международной ассоциации по изучению боли (NeuPSIG IASP) провела систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с двойным слепым контролем для оценки эффективности системной и местной фармакотерапии невропатической боли. В качестве оценочного критерия использовали систему Number Needed to Treat (NNT) — число больных, которых необходимо пролечить, чтобы добиться уменьшения боли на 50% для 1 пациента. Полученные результаты оказались более чем скромными даже для препаратов первой линии: показатель NNT составил для трициклических антидепрессантов 3,6, для ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин) 6,4, для прегабалина 7,7 и для габапентина 6,3. Показатели NNT были выше для комбинации габапентин + энакарбил и трансдермальной системы 8% капсаицина, ниже для опиоидов и БТА и не определены для пластырей с лидокаином. Отмечены плохая переносимость наркотических анальгетиков и трициклических антидепрессантов и высокий уровень безопасности пластырей с лидокаином и БТА. Полученные данные классифицированы согласно системе оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE [19]: в качестве первой линии для лечения невропатической боли следует использовать прегабалин, габапентин и комбинацию габапентина и энакарбила; второй линии — пластыри с капсаицином (8%), лидокаином и трамадолом; и в качестве третьей линии — сильные опиоиды и БТА. Данные об использовании каннабиноидов, тапентадола, противоэпилептических средств и трансдермальных систем оказались неубедительными. Проведенная работа легла в основу пересмотренных рекомендаций NeuPSIG (2015 г.) по фармакотерапии невропатической боли [2], которые полностью соответствуют критериям AGREE II (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) Instrument — Оценочный инструмент анализа клинических рекомендаций) [20].

В большинстве исследований доза БТА для лечения невропатической боли на точку введения составила от 2,5 до 7,5 ЕД, а максимальная общая доза — 100–200 ЕД [2, 15, 21].

Американские исследователи в работе 2016 г. указывают на высокие уровни доказательности использования БТА (в соответствии с основными принципами Американской академии неврологии) при лечении невропатической боли — доказательство уровня А — для лечения постгерпетической невралгии и невралгии тройничного нерва и уровня В — для посттравматической и диабетической невропатии. Одновременно авторы подчеркивают недостаточность доказательной базы для применения БТА у пациентов с туннельными невропатиями, фантомным болевым синдромом, невралгией затылочного нерва и комплексным регионарным болевым синдромом [22].

В 2018 г. Y. Safarpour и B. Jabbari опубликовали работу по доказательности применения БТА для лечения различных типов болевых синдромов, в которой также сообщили о доказательности уровня А для лечения постгерпетической, тригеминальной и посттравматической невралгии. Указано на вероятную эффективность (уровень В) ботулинотерапии для диабетической невропатии, хронической тазовой боли у мужчин, центральной невропатической бо-

ли после травмы спинного мозга и возможную эффективность (уровень С) для лечения тазовой боли у женщин [23].

D. Ranoux и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность внутрикожных инъекций БТА (однократно, в дозе 20–190 ЕД) в болезненные зоны у пациентов с постгерпетической, посттравматической и послеоперационной невропатической болью. Критериями эффективности были интенсивность спонтанной боли, выраженность аллодинии (площадь и интенсивность) и качество жизни, которые оценивали на момент включения в исследование, через 2, 12 и 24 нед после процедуры. В группе БТА наблюдали постепенное увеличение доли респондентов с уменьшением интенсивности боли на 50%, выраженности аллодинии и улучшения качества жизни в период от 2 до 14 нед после инъекций [24]. Эффективность лечения постгерпетической невропатии БТА подтверждают и результаты проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, в котором 60 пациентов с невропатической болью после перенесенной герпетической инфекции рандомизированы на 3 группы (инъекции 100–200 ЕД БТА, 0,5% лидокаина и плацебо — 0,9% хлорида натрия). Респонденты анализируемых групп не имели различий в исходных характеристиках ($p>0,05$), а их средний возраст составил $68,0\pm12,2$ года. Процедуру проводили однократно, инсулиновыми шприцами по 1,0 мл, выполняя инъекции в зоне пораженного дерматома с шагом 1–2 см. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 1 и 12 нед после процедуры. Более эффективное обезболивание достигнуто у пациентов группы БТА по сравнению с пациентами групп лидокаина и плацебо как через 1, так и через 12 нед ($p<0,05$). Ботулинотерапия оказывала не только обезболивающее действие у пациентов с постгерпетической невропатией, но и способствовала увеличению продолжительности ночного сна, нарушенного из-за боли, спустя 7 дней и 3 мес после лечения ($p<0,01$). Доля респондентов, использующих опиоидные анальгетики, была самой низкой у пациентов группы применения БТА (21,1%) по сравнению с пациентами групп лидокаина (52,6%) и плацебо (66,7%) ($p<0,01$) [25].

Анализ эффективности введения разных доз БТА при тригеминальной невралгии, опубликованный в журнале «Headache and Pain» (2014 г.), продемонстрировал выраженное снижение боли у 70,4% пациентов группы применения 25 ЕД БТА, у 86,2% группы 75 ЕД БТА по сравнению с 32,1% пациентов группы плацебо через 8 нед без статистически значимых различий между пациентами групп БТА. Оценка по шкале общего клинического впечатления показала, что 66,7% (группа 25 ЕД) и 75,9% (группа 75 ЕД) пациентов отметили «значительное» или «очень выраженное» снижение интенсивности боли по сравнению с 32,1% респондентов группы плацебо, при этом существенной разницы между группами БТА не было. Все побочные реакции оценены как легкие или умеренные [26].

В 2016 г. в журнале «Lancet Neurology» опубликованы результаты международного мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности повторных инъекций БТА для лечения невропатической боли. Пациенты основной группы получали инъекции ботулотоксина (максимальная однократно вводимая доза составила 300 ЕД), контрольной — плацебо (0,9% раствор хлорида натрия), процедуру повторяли через 12 нед. Авторами доказа-

но, что повторные инъекции БТА хорошо переносятся пациентами и существенно снижают интенсивность болевых ощущений в течение следующих 6 мес [27].

Систематический обзор и метаанализ исследований эффективности и безопасности применения БТА для лечения постгерпетической тригеминальной невралгии, опубликованный в 2020 г., включил 7 РКИ с участием 752 пациентов. Представлены более низкие показатели боли по ВАШ через 1 и 2 мес лечения у респондентов, которые получали БТА, по сравнению с использованием лидокаина или одновременным применением лидокаина и карбамазепина. Только в 2 РКИ из метаанализа оценивали интенсивность боли через 3 мес наблюдения, выявлены более низкие показатели по ВАШ и опроснику МакГилла у пациентов групп БТА. Отмечено отсутствие существенных различий в частоте нежелательных явлений при применении БТА и лидокаина [28]. Ряд авторов предприняли попытки использования БТА для лечения туннельных невропатий. В. Вегет и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании для лечения карпального туннельного синдрома вводили БТА в мышцы гипогенера (противопоставляющую мизинец, короткий сгибатель мизинца и короткую ладонную мышцу) под электронейромиографическим (ЭНМГ) контролем. Динамика интенсивности боли, нарушений чувствительности, ночного сна и качества жизни в течение 13 нед после процедуры не отличалась у пациентов групп БТА и плацебо [29]. Аналогичные результаты получены испанскими учеными в 2016 г. [30]. В более позднем (2019 г.) РКИ эффективности и безопасности использования БТА у пациентов с карпальным туннельным синдромом отмечено клиническое улучшение после применения БТА (уменьшение интенсивности боли и чувствительных нарушений) через 12 нед ($p<0,005$) в отсутствие статистически значимых различий по данным ЭНМГ ($p>0,005$). Отмечена хорошая переносимость ботулинотерапии, из побочных эффектов — эпизоды нарушения чувствительности (ощущения покалываний в ладони одноименной стороны), которые продолжались не более 48 ч после процедуры [31].

Возможность использования БТА для лечения болевой диабетической невропатии демонстрируют результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, опубликованные в журнале Neurolgy. Отмечено уменьшение интенсивности боли по ВАШ на $0,83\pm1,11$ балла через 1 нед, на $2,22\pm2,24$ балла через 4 нед, на $2,33\pm2,56$ балла через 8 нед и на $2,53\pm2,48$ балла через 12 нед после внутрикожных инъекций БТА. В то же время у пациентов группы плацебо аналогичные показатели оказались значительно ниже, составив $0,39\pm1,18$, $-0,11\pm2,04$, $0,42\pm1,62$ и $0,53\pm1,57$ балла в аналогичные моменты времени соответственно ($p<0,05$). Интенсивность боли снизилась на 3 балла и более по ВАШ у 44,4% пациентов группы БТА. Кроме того, отмечено улучшение ночного сна у пациентов основной группы [32]. РКИ с двойным слепым контролем, выполненное H. Salehi и соавт., показало уменьшение боли, улучшение сна и качества жизни у пациентов с диабетической невропатией при использовании БТА [33].

Результаты метаанализа, опубликованные в 2015 г., подтверждают целесообразность применения БТА для лечения боли у пациентов с диабетической полиневропатией, но свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших крупномасштабных исследований [34].

Использование БТА для лечения послеоперационной невропатической боли активно обсуждается в медицинском сообществе. G. Fabregat и соавт. сообщают об эффективности применения БТА при резистентной к лечению хронической постторакотомической боли [35]. Положительные результаты получены и при использовании инъекций БТА в «болевые зоны» брюшной стенки после гериопластики [36], а также у пациентов с невропатической болью после дентальной имплантации [37].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Канаде, анализировали эффективность ботулиноптерапии у 125 пациентов, которым выполнен дистракционный остесинтез по поводу врожденных, посттравматических, постинфекционных или сформировавшихся вследствие лечения паранеопластического синдрома деформаций. Клинические преимущества БТА получены в отношении боли, инфекционных осложнений и качества жизни. Количество нежелательных явлений и активность регенеративных процессов костной ткани не различались у пациентов групп БТА и контроля, что подтвердило безопасность ботулиноптерапии [38].

В 2019 г. опубликована серия работ об эффективности применения БТА для лечения хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом [39], вагинизмом [40] и вульварным вестибулитом [41]. Вместе с тем Канадское агентство по лекарственным препаратам и технологиям в 2019 г. сделали заключение об отсутствии экономической и неоднозначной клинической эффективности БТА у пациенток с хронической тазовой болью, подчеркивая необходимость дальнейшего изучения проблемы (выполнения РКИ с группами плацебо-контроля) [42].

В 2016 г. Z. Han и соавт. сообщили об эффективности БТА в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 40 пациентов с невропатической болью после травмы спинного мозга. Обязательным критерием включения в исследование было наличие ежедневной, резистентной к лечению боли умеренной или высокой интенсивности (более 4 баллов по ВАШ) длительностью более 3 мес. Респонденты могли продолжать проводимую патогенетическую терапию (опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты и бензодиазепины) при условии, что дозу препарата не меняли в течение 1 мес до исследования и на всем его протяжении.

Пациентам основной группы однократно вводили БТА 200 ЕД (подкожно, в шахматном порядке в пораженной зоне, при этом площадь введения не превышала 20% от общей площади поверхности тела), исследуемым группы контроля аналогичным образом вводили 0,9% раствор хлорида натрия. Эффективность лечения сравнивали спу-

стя 4 и 8 нед на основании анализа интенсивности боли по ВАШ и качества жизни (использовали опросник WHOQoL-BREF). На момент включения в исследование интенсивность боли составляла $8,6 \pm 1,4$ балла по ВАШ. Через 4 и 8 нед после введения БТА 55 и 45% пациентов сообщили об уменьшении боли на 20% и более, тогда как только 15 и 10% респондентов группы плацебо сообщили об аналогичном уровне обезболивания через 4 и 8 нед соответственно. Авторы подчеркивают важность достижения таких результатов, поскольку пациенты имели резистентную к лечению боль. Улучшение показателя в области физического здоровья WHOQOL-BREF у пациентов группы БТА имело незначительную тенденцию к статистической значимости ($p=0,0521$) через 4 нед после процедуры. Авторы сделали заключение об эффективности и безопасности применения БТА для лечения медикаментозно резистентной невропатической боли у пациентов с травмой спинного мозга [43].

О возможности использования БТА для лечения невропатической боли у пациентов нейрореабилитационного профиля (с рассеянным склерозом, после перенесенных инсультов, спинальной травмы) сообщают итальянские исследователи. В работе подчеркивается возможность воздействия одним агентом (БТА) для уменьшения как моторных, так и сенсорных нарушений, повышения потенциала и эффективности функциональной нейрореабилитации [44].

Заключение

Использование ботулинического токсина типа А представляет собой новую терапевтическую стратегию для пациентов с невропатической болью, если адекватная фармакотерапия неэффективна, недостаточно эффективна или не может быть использована. В таких случаях ботулинический токсин типа А может быть применен как потенциально эффективный и безопасный препарат, обеспечивающий длительное облегчение боли после однократной процедуры. В связи с этим необходимо проведение дальнейших крупномасштабных, качественных клинических исследований с разными препаратами ботулинического токсина типа А для четкого определения методологии его введения (режима дозирования и разведения ботулотоксина, кратности и техники выполняемых процедур) и повышения уровня доказательности клинической эффективности ботулинического токсина типа А у пациентов с невропатической болью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-2205. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>
2. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
3. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б., Амелин А.В., Давыдов О.С., Куликов С.М. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*. 2008;3(20):24-32.

- Yakhno NN, Kukushkin ML, Danilov AB, Amelin AV, Davydov OS, Kulikov SM. Results of the Russian epidemiological study of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who turned to a neurologist. *Bol'.* 2008;3(20):24-32. (In Russ.).
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1518-1522. <https://doi.org/10.2337/dc05-2228>
6. Kiyani M, Yang Z, Charalambous LT, Adil SM, Lee H, Yang S, Pagadala P, Parente B, Spratt SE, Lad SP. Painful diabetic peripheral neuropathy: Health care costs and complications from 2010 to 2015. *Neurology: Clinical Practice.* 2020;10(1):47-57. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000671>
7. Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, Schou-Bredal I. Post-thoracotomy pain syndrome and sensory disturbances following thoracotomy at 6- and 12-month follow-ups. *Journal of Pain Research.* 2017;10:663-668. <https://doi.org/10.2147/JPR.S126639>
8. Медведева Л.А., Загорулько О.И., Чурюканов М.В., Давыдов О.С. Невропатическая боль после хирургических вмешательств. *Российский журнал боли.* 2018;1(55):7-13. Medvedeva LA, Zagorulko OI, Churukanov MV, Davydov O.S. Neuropathic pain after surgery. *Rossijeskij zhurnal boli.* 2018;1(55):7-13. (In Russ.).
9. Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L, Buck D, Loleit V, Selter RC, Knier B, Tölle TR, Mühlau M, Berthele A, Hemmer B, Ploner M. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2016;22(9):1224-1230. <https://doi.org/10.1177/1352458516613643>
10. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: Prevalence, pathophysiology, and management. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2018;33(6):1058-1069. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>
11. Freynhagen R, Baron R, Tölle T, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, Maijer C. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Current Medical Research and Opinion.* 2006;22(3):529-537. <https://doi.org/10.1185/030079906X89874>
12. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Балызин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Древаль О.Н., Евсеев М.А., Загорулько О.И., Исагулян Э.Д., Калинский П.П., Каракулова Ю.В., Карапетев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российской общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;4(58):5-41. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Abuzarova GR, Amelin AV, Balyazin VA, Barantsevich ER, Barinov AN, Barulin AE, Belskaya GN, Bykov YuN, Danilov AB, Doronina OB, Dreval ON, Evseev MA, Zagorulko OI, Isagulyan ED, Kalinsky PP, Karakulova YuV, Karateev AE, Kopenkin SS, Kurushina OV, Medvedeva LA, Parfenov VA, Sergienko DA, Strokov IA, Khabirov FA, Shirokov VA. Neuropathic pain: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. *Rossijeskij zhurnal boli.* 2018;4(58):5-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>
13. Hansson PT, Attal N, Baron R, Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *European Journal of Pain.* 2009;13(5):439-440. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.02.008>
14. Freynhagen R, Serpell M, Emir B, Whalen E, Parsons B, Clair A, Latymer M. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Practice.* 2015;15(1):47-57. <https://doi.org/10.1111/papr.12146>
15. Wei J, Zhu X, Yang G, Shen J, Xie P, Zuo X, Xia L, Han Q, Zhao Y. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain and Behavior.* 2019;9(10):01409. <https://doi.org/10.1002/brb3.1409>
16. Aoki KR. Review of a Proposed Mechanism for the Antinociceptive Action of Botulinum Toxin Type A. *Neurotoxicology.* 2005;26:785-793. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.01.017>
17. Jeynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting: A review of the literature. *Pain Practice.* 2008;8:269-276. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00202.x>
18. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* 2004;107:125-133. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.10.008>
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
20. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care.* 2003;12(1):18-23. <https://doi.org/10.1136/qhc.12.1.18>
21. Meng F, Peng K, Yang JP, Ji FH, Xia F, Meng XW. Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain Research.* 2018;11:2343-2351. <https://doi.org/10.2147/JPR.S168650>
22. Mittal SO, Safarpour D, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. *Seminars in Neurology.* 2016;36(1):73-83. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571953>
23. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes — an evidence based review. *Toxicon.* 2018;147:120-128. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.01.017>
24. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Annals of Neurology.* 2008;64:274-283. <https://doi.org/10.1002/ana.21427>
25. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Medicine.* 2010;11:1827-1833. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01003.x>
26. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, Wu C. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Headache and Pain.* 2014;15(1):65. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-65>
27. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, Raicher I, Üçeyler N, Sommer C, Bouhassira D. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOT-NEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2016;15(6):555-565. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X)
28. Li XL, Zeng X, Zeng S, He HP, Zeng Z, Peng LL, Chen LG. Botulinum toxin A treatment for post-herpetic neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020;19(2):1058-1064. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8301>
29. Breuer B, Sperber K, Wallenstein S, Kiprovski K, Calapa A, Snow B, Papagalos M. Clinically Significant Placebo Analgesic Response in a Pilot Trial of Botulinum B in Patients with Hand Pain and Carpal Tunnel Syndrome. *Pain Medicine.* 2006;7(1):16-24. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00084.x>
30. Juan-García FJ, Formigo-Couceiro J, Barrio-Alonso M, Oubiña-Arribas R. Effectiveness of botulinum toxin type A in a carpal tunnel syndrome. *Musculoskeletal Research.* 2016;19(2):1650006. <https://doi.org/10.1142/S0218957716500068>
31. Shymaa A, Hablas SA, Nada DW, Alashkar DS, Elsharkawy AA. The effect of botulinum toxin type A injection in decreasing intratunnel tendon tension in carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial for efficacy and safety. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation.* 2019;46(4):299-303.
32. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain A randomized double-blind cross-over trial. *Neurology.* 2009;72(17):1473-1478. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf>
33. Salehi H, Moussaei M, Kamiabi Z, Vakilian A. The effects of botulinum toxin type A injection on pain symptoms, quality of life, and sleep quality of patients with diabetic neuropathy: A randomized double-blind clinical trial. *Iranian Journal of Neurology.* 2019;18(3):99-107.
34. Lakhani SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Medicine.* 2015;16(9):1773-1780. <https://doi.org/10.1111/pme.12728>
35. Fabregat G, Asensio-Samper JM, Palmsani S, Villanueva-Pérez VL, De Andrés J. Subcutaneous botulinum toxin for chronic post-thoracotomy pain. *Pain Practice: the Official Journal of World Institute of Pain.* 2013;13(3):231-234. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00569.x>
36. Smoot D, Zielinski M, Jenkins D, Schiller H. Botox A injection for pain after laparoscopic ventral hernia: a case report. *Pain Medicine.* 2011;12(7):1121-1123. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01147.x>

37. Yang KY, Kim MJ, Ju JS, Park SK, Lee CG, Kim ST, Bae YC, Ahn DK. Antinociceptive Effects of Botulinum Toxin Type A on Trigeminal Neuropathic Pain. *Dental Research*. 2016;95(10):1183-1190.
<https://doi.org/10.1177/0022034516659278>
38. Hamdy RC, Montpetit K, Aiona MD, MacKenzie WG, van Bosse HJ, Narayanan U, Raney EM, Chafetz RS, Thomas SE, Weir S, Gregory S, Yorgova P, Takahashi S, Rinaldi M, Zhang X, Dahan-Oliel N. Safety and Efficacy of Botulinum Toxin A in Children Undergoing Lower Limb Lengthening and Deformity Correction: Results of a Double-blind, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2016;36(1):48-55.
<https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000398>
39. Tandon HK, Stratton P, Sinaii N, Shach J, Karp BL. Botulinum toxin for chronic pelvic pain in women with endometriosis: a cohort study of a pain-focused treatment. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2019;44:886-892.
<https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100529>
40. Karp BI, Tandon H, Vigil D, Stratton P. Methodological approaches to botulinum toxin for the treatment of chronic pelvic pain, vaginismus, and vulvar pain disorders. *International Urogynecology Journal*. 2019;30:1071-1081.
<https://doi.org/10.1007/s00192-018-3831-z>
41. Diomande I, Gabriel N, Kashiwagi M, Ghisu GP, Welter J, Fink D, Fehr MK, Betschart C. Subcutaneous botulinum toxin type A injections for provoked vestibulodynia: A randomized placebo-Controlled trial and exploratory subanalysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;299:993-1000.
<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05043-w>
42. Wells C, Farrah K. Injectable Botulinum Toxin for Pelvic Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Aug 22. Available at: <https://www.nc> Accessed April 20, 2020
43. Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Annals of Neurology*. 2016;79:569-578.
<https://doi.org/10.1002/ana.24605>
44. Intiso D, Basciani M, Santamato A, Intiso M, Di Renzo F. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation. *Toxins*. 2015;7:2454-2480.
<https://doi.org/10.3390/toxins7072454>

Поступила 22.04.20

Received 22.04.20

Принята к печати 29.04.20

Accepted 29.04.20