

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(Special issue):3-27
doi: 10.25305/unj.313858

Український національний консенсус з ботулінотерапії нейропатичного болю

За редакції доктора медичних наук В.В. Білошицького

Авторський колектив:

Білошицький Вадим Васильович

нейрохірург, доктор медичних наук, старший дослідник; медичний директор, Центр медицини болю SPRAVNO; заступник головного редактора, Ukrainian Neurosurgical Journal; старший науковий співробітник, ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Білошицька Марина Вадимівна

невролог, Центр медицини болю SPRAVNO; аспірант, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Гаврецький Анатолій Іванович

ортопед-травматолог, ендокринолог, кандидат медичних наук; доцент кафедри військової загальної практики - сімейної медицини, Українська військово-медична академія; завідувач кабінету діабетичної стопи, КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр»

Дмитрієв Дмитро Валерійович

анестезіолог, доктор медичних наук, професор; медичний директор, КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, директор Української асоціації регіонарної анестезії та терапії болю

Крегг Роман

консультант із медицини болю, Національна лікарня неврології та нейрохірургії; почесний доцент відділення цільових втручань відділу хірургії та інтервенційних наук, головний дослідник Інституту неврології, директор магістратури з медицини болю, Університетський коледж Лондона (Велика Британія)

Медицький Андрій Богданович

невролог, КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

Романенко Володимир Ігорович

невролог, кандидат медичних наук; консультант із неврології, Інститут сімейної медицини; науковий керівник, Українська асоціація з вивчення болю

Саноцький Янош Євгенович

невролог, кандидат філософських наук, КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня»; голова, Українське товариство рухових розладів

Сегін Надія Тарасівна

невролог, лікар ультразвукової діагностики, керівник Центру діагностики неврологічної патології, КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», аспірант, асистент кафедри радіології та радіаційної медицини, Івано-Франківський національний медичний університет

Федоришин Людмила Вікторівна

невролог, кандидат медичних наук, КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня»

Філіпський Андрій Володимирович

лікар ультразвукової діагностики, кандидат медичних наук; асистент кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Чеха Катерина Василівна

невролог, лікар приватної практики

Copyright © 2025 В.В. Білошицький, М.В. Білошицька, А.І. Гаврецький, Д.В. Дмитрієв, Р. Крегг, А.Б. Медицький, В.І. Романенко, Я.Є. Саноцький, Н.Т. Сегін, Л.В. Федоришин, А.В. Філіпський, К.В. Чеха



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Вступ. Нейропатичний біль є складним клінічним станом, що виникає внаслідок ушкодження або дисфункції сенсорної нервової системи. Традиційні методи лікування, такі як антидепресанти, протисудомні препарати та опіоїди, часто мають обмежену ефективність і суттєві побічні ефекти. У зв'язку з цим ботулінотерапія набуває дедалі більшої уваги як перспективний метод лікування нейропатичного болю.

Мета. Створення Українського національного консенсусу щодо використання ботулінічного нейротоксину (БНТ) для лікування нейропатичного болю шляхом аналізу наявних наукових даних, узагальнення клінічного досвіду українських фахівців та розробки практичних рекомендацій.

Методи. Робоча група провела аналіз сучасної наукової літератури, включаючи рандомізовані клінічні випробування, систематичні огляди та метааналізи, а також власний клінічний досвід застосування БНТ у лікуванні нейропатичних больових синдромів.

Результати. БНТ демонструє високу ефективність у лікуванні нейропатичного болю, зокрема при післягерпетичній невралгії, болісній діабетичній нейропатії, тригемінальній невралгії, післяампутаційному болю, наслідках травм і поранень спинного мозку та інших станах. Основні механізми його знеболювальної дії включають модуляцію нейрональної активності, блокаду вивільнення нейромедiatorів болю та нейропластичні ефекти. Встановлено, що оптимальне дозування становить 50–300 ОД, залежно від площі ураженої ділянки, з використанням переважно підшкірних або внутрішньшкірних технік введення.

Висновки. Ботулінотерапія є безпечним і перспективним методом лікування нейропатичного болю, який може бути використаний як монотерапія або в комбінації з іншими засобами знеболення. Робоча група розробила практичні рекомендації щодо показань, дозування та технік введення БНТ при нейропатичних больових синдромах, що можуть бути інтегровані у клінічну практику для поліпшення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: ботулінічний нейротоксин; нейропатичний біль; післягерпетична невралгія; болісна діабетична нейропатія; тригемінальна невралгія; післяампутаційний біль; фантомний біль; наслідки травми спинного мозку; ботулінотерапія

Вступ

Проблема хронічного болю залишається далекою від розв'язання. Епідеміологічні дослідження, проведені в європейських країнах, виявили, що від хронічного болю неонкологічного походження страждають 19% жителів нашого континенту. Значну частину з них становлять пацієнти з нейропатичним болем, тобто болем, що виникає внаслідок захворювань і ушкоджень нервової системи. Наявність хронічного болю негативно впливає на загальний стан здоров'я, порушує працездатність і повсякденну активність, погіршує рівень економічного добробуту та міжособистісні стосунки, а також значною мірою пов'язана з розвитком симптомів депресії. Пацієнтів і лікарів часто не задовольняє ефективність наявних методів лікування хронічного болю. За даними досліджень, близько 40% хворих, що мають помірний або тяжкий неонкологічний біль, не задоволені результатами терапії [1].

Наведені дані зумовлюють актуальність пошуку нових ефективніших за наявні лікарських засобів і технологій лікування. Після відкриття знеболювальних властивостей ботулінічного нейротоксину (БНТ) при деяких хронічних больових, зокрема нейропатичних, розладах кількість публікацій про успішне його застосування при нейропатичному болю стрімко зростала, від повідомлень про випадки успішного лікування до результатів рандомізованих клінічних випробувань і спеціалізованих монографій, таких як два видання книги професора Єльського університету Багмана Джаббарі «Лікування больових розладів ботулінічним токсином» [2].

Метод ботулінотерапії хронічного болю набув послідовників і в Україні. Останнім часом цьому сприяло збільшення кількості жертв війни з нейропатичним болем, пов'язаним поміж іншого з пораненнями й ампутаціями кінцівок. Фахівців – ентузіастів ботулінотерапії об'єднала робоча група зі створення Українського національного консенсусу з лікування нейропатичного болю ботулінічним токсином. Нашою метою було провести аналіз наявної літератури із застосування БНТ при нейропатичних больових розладах, узагальнити досвід українських колег, що займаються ботулінотерапією та сформулювати практичні рекомендації щодо можливих показань до призначення БНТ при болісних нейропатичних станах, мішеней для ін'єкцій, технік введення та дозування медичних препаратів ботулотоксину. Сподіваємося, що результат нашої роботи допоможе позбавити болю тих, хто цього найбільше потребує.

Патофізіологія болю. Нейропатичний біль

Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає біль як «неприємний сенсорний і емоційний досвід, пов'язаний або схожий на пов'язаний із фактичним чи потенційним пошкодженням тканин, або описаний у термінах такого пошкодження» [3].

Біль може мати різне походження та відрізнятися за механізмами розвитку, клінічними характеристиками, методами й засобами його лікування. Традиційно розрізняють ноцицептивний і нейропатичний біль – два типи болю, що відрізняються за характеристиками та механізмами, що лежать в їхній основі. Ноципластичний (або дисфункціональний) біль – термін, запропонований

у 2016 році для опису третьої категорії болю, яка відрізняється від згаданих вище, і може бути визначена як біль, що виникає внаслідок зміненої функції сенсорних шляхів, пов'язаних із болем, у периферичній та центральній нервовій системі (ЦНС) [4].

Ноцицептивний біль

Ноцицептивний біль є нормальною реакцією організму на шкідливі або потенційно небезпечні чинники, насамперед на пошкодження тканин унаслідок запалення або механічної травми.

Механізм. Ноцицептивний біль виникає тоді, коли спеціальні сенсорні нервові закінчення, які називаються ноцицепторами, активуються шкідливими подразниками. Останні можуть бути термічними (тепло або холод), механічними (тиск або травма) чи хімічними (медіатори запалення).

Характеристика. Ноцицептивний біль зазвичай локалізований і пропорційний ступеню пошкодження тканин. Він виконує захисну функцію, попереджаючи організм про потенційні загрози та сприяючи формуванню захисної поведінки.

Причини ноцицептивного болю. Поширеними причинами ноцицептивного болю є гострі травми, такі як порізи, опіки, переломи та запальні захворювання, зокрема артрит або панкреатит [5].

Нейропатичний біль

Нейропатичний біль – це хронічний біль, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи.

Механізм. Нейропатичний біль виникає внаслідок порушення процесів обробки больових сигналів (pain processing) у нервовій системі, зокрема через зміни функції нервів, активності нейромедіаторів і функціонування ЦНС.

Характеристика. Нейропатичний біль часто описують як простріл, відчуття печіння, поколювання або удару електричним струмом. Він може виникати спонтанно або у відповідь на нешкідливі подразники (алодинія) і набувати хронічного характеру.

Причини. Причиною нейропатичного болю може бути метаболічне захворювання, наприклад, діабетична нейропатія, нейродегенеративне, судинне або аутоімунне захворювання, пухлина, травма, інфекція, вплив токсичних речовин або спадкова хвороба.

Ключова відмінність ноцицептивного й нейропатичного болю полягає в їх походженні та природі: ноцицептивний біль виникає внаслідок пошкодження тканини й активації ноцицепторів, тоді як нейропатичний – унаслідок дисфункції нервової системи з аномальним процесом обробки болю в нервовій системі.

Механізми, які лежать в основі **ноципластичного болю**, точно не встановлено, але вважається, що важливу роль у його розвитку відіграють зміни процесів модуляції болю в ЦНС у бік активізації сенсорної обробки й підсилення болю. При ноципластичному болю спостерігаються такі симптоми, як багатоголишевий біль, який є більш поширеним або/та інтенсивним, ніж можна було б очікувати з огляду на розмір ідентифікованого пошкодження тканин чи нерва, а також інші ознаки, пов'язані з ЦНС, такі як втома, порушення сну, пам'яті та настрою. Цей тип болю може виникати ізольовано, наприклад, при таких станах, як фіброміалгія або головний біль напруги, чи як частина змішаного больового стану в поєднанні з ноцицептивним або нейропатичним болем, наприклад, при хронічному болю в попереку [2, 4, 6].

Основні аспекти патофізіології нейропатичного болю

1. **Етіологія.** Нейропатичний біль часто починається з пошкодження нерва з різних причин, таких як травма, компресія, інфекція або метаболічні захворювання, наприклад, діабет. Це пошкодження може виникнути як у периферичних нервах, так і в ЦНС (у головному або спинному мозку).

2. **Периферична сенситизація.** Після пошкодження нерва підвищується чутливість периферичних нервів, що спричинене змінами функціонування іонних каналів, рецепторів і нейромедіаторів у місці пошкодження. Наприклад, можуть активізуватися натрієві канали, що призводить до підвищеної збудливості й спонтанного збудження нервових волокон.

3. **Центральна сенситизація.** Окрім периферичних змін, відбуваються зміни в ЦНС. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає центральну сенситизацію як «підвищену чутливість ноцицептивних нейронів центральної нервової системи до їхнього нормального або підпорогового аферентного впливу». Це відбувається внаслідок таких процесів:

- **підвищена збудливість.** Нейрони спинного й головного мозку стають чутливішими до больових сигналів;
- **нейропластичність.** У ЦНС відбуваються структурні та функціональні зміни, зокрема утворення нових нервових зв'язків або зміни, пов'язані з вивільненням нейромедіаторів;
- **низхідна модуляція болю.** Зміни в низхідних шляхах модуляції болю можуть підсилювати або послаблювати сигнали болю. При нейропатичному болю часто спостерігається втрата центрального гальмівного контролю, що призводить до підсилення відчуття болю.

4. **Запальна відповідь.** Пошкодження нерва спричинює запальну реакцію за участю імунних клітин і хімічних медіаторів. Це запалення може призвести до болю через сенситизацію нервів і підтримку тривалого пошкодження тканин.

5. **Чинники нейромодуляції.** Різні речовини в нервовій системі, такі як нейротрансмітери (наприклад, глутамат, речовина Р), нейротрофічні фактори та цитокіни, відіграють важливу роль у модулюванні сигналів болю. При нейропатичному болю ці чинники можуть стати нерегульованими, що ще більше підсилює передачу та сприйняття болю.

6. **Порушення процесу обробки болю (pain processing).** Нейропатичний біль характеризується аномальними шляхами процесу обробки болю в ЦНС, що може призвести до таких явищ, як алодинія (біль від завідомо неbolючих подразників) і гіпералгезія (підвищена чутливість до больових подразників).

Виділяють два підтипи нейропатичного болю: периферичний і центральний. Відмінність між ними полягає в локалізації патологічного процесу, що призводить до дисфункції сприйняття болю. Периферичний нейропатичний біль виникає внаслідок ушкодження периферичних нервів, що може бути результатом таких станів, як діабетична нейропатія, компресія нерва, травма нерва або інфекції, що пошкоджують периферичні нерви, тоді як центральний нейропатичний біль – унаслідок патологічних змін у ЦНС, спричинених такими захворюваннями, як травма

спинного мозку, інсульт, розсіяний склероз або нейродегенеративні захворювання [7, 8].

Епідеміологія нейропатичного болю

Епідеміологія нейропатичного болю висвітлює проблему, яка значно впливає на якість життя хворих. Оскільки населення планети старіє, а частота хронічних захворювань зростає, тягар нейропатичного болю, імовірно, також зростатиме. Комплексні стратегії, які охоплюють профілактику, раннє виявлення та ефективне лікування, необхідні для пом'якшення впливу цього виснажливого стану на окремих осіб та суспільство в цілому. Розгляд як фізичних, так і психосоціальних аспектів нейропатичного болю має вирішальне значення для поліпшення якості життя та забезпечення надання допомоги особам, які її потребують.

Нейропатичний біль є багатограним станом, який виникає внаслідок пошкодження нервової системи, що призводить до низки сенсорних порушень і значних страждань людини. Вивчення епідеміології нейропатичного болю має важливе значення не лише для кращого розуміння його поширеності та чинників ризику, а й для з'ясування його впливу на якість життя хворих.

Поширеність нейропатичного болю. Епідеміологічні дослідження демонструють, що нейропатичний біль уражає від 6,9 до 10,0% загальної популяції [9, 10, 11]. Його поширеність суттєво відрізняється в групах населення, особливо серед осіб із такими супутніми захворюваннями, як діабет, рак і розсіяний склероз. Наприклад, поширеність нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет може становити 50% [12]. Зростання захворюваності на зазначені хронічні захворювання в поєднанні зі старінням населення свідчить про те, що в найближчі роки тягар нейропатичного болю, імовірно, зросте [13]. Варіабельність показників поширеності можна пояснити відмінностями в методології досліджень, діагностичних критеріях і демографії населення. Наприклад, систематичний огляд показав, що поширеність нейропатичного болю в пацієнтів із раком становить від 19 до 39% [14]. Це свідчить про важливе значення контексту при інтерпретації даних про поширеність, оскільки певні групи можуть відчувати непропорційно більший тягар нейропатичного болю.

Вплив на якість життя. Вплив нейропатичного болю на якість життя є глибоким і багатограним. Пацієнти часто повідомляють про значні порушення фізичного функціонування, емоційного благополуччя та соціальних взаємодій [15]. Біль, пов'язаний із нейропатичними станами, може призвести до хибного кола неспроможності, коли біль підсилює психологічний стрес, що призводить до подальшого функціонального погіршення [16]. За даними досліджень, пацієнти з нейропатичним болем мають вищі показники депресії та тривоги порівняно з особами без хронічного болю [17].

Нейропатичний біль значною мірою впливає на якість життя. Фізично пацієнти можуть мати проблеми з рухливістю, що призводить до зменшення їх участі в повсякденних справах і соціальних заходах, почуття ізоляції та безпорадності, ще більше загострюючи проблему з психічним здоров'ям [18]. На емоційному рівні постійний характер нейропатичного болю може спричинити відчуття втрати через неможливість особи брати участь у діяльності, яка їй колись подобалася

[19]. Крім того, суттєвими є економічні наслідки нейропатичного болю. Пацієнти часто стикаються зі збільшенням витрат на медичне обслуговування через часті медичні візити, лікування та можливі госпіталізації. Також втрата продуктивності через пов'язану з болем непрацездатність може мати значні економічні наслідки як для пацієнта, так і для суспільства [20]. Дослідження показало, що річні витрати, пов'язані з нейропатичним болем, в Сполучених Штатах перевищують 600 млрд доларів, що свідчить про значний тягар на систему охорони здоров'я та економіку [21].

Механізми, що лежать в основі погіршення якості життя. Механізми, через які нейропатичний біль впливає на якість життя, є складними та багатофакторними. Нейропатичний біль характеризується патологічною обробкою больових сигналів у нервовій системі, що може бути наслідком пошкодження периферичного нерва, центральної сенситизації або їх поєднання [22]. Змінена обробка може призвести до підвищеної чутливості до больових стимулів, що робить навіть легкий подразник нестерпним [23]. Крім того, нейробиологічні зміни, пов'язані з хронічним болем, можуть призвести до змін настрою та когнітивних функцій. Так, показано, що хронічний біль впливає на системи нейромедіаторів, які беруть участь у регуляції настрою, такі як серотонін і норадреналін. Цей біохімічний дисбаланс може спричинити розвиток депресії та тривоги, що ще більше погіршує якість життя. Психосоціальні чинники також відіграють вирішальну роль у переживанні нейропатичного болю. Особи з психологічною травмою в анамнезі, низьким соціально-економічним статусом або обмеженою соціальною підтримкою можуть мати більший ризик відчувати сильний біль і пов'язане з ним погіршення якості життя. Крім того, стигматизація, пов'язана з хронічним болем, може призвести до почуття сорому та ізоляції, підсилюючи емоційний вплив цього стану.

Стратегії лікування. Незважаючи на значний вплив нейропатичного болю на якість життя, багато пацієнтів не отримують адекватного лікування. Сучасними фармакологічними засобами є антидепресанти, протисудомні та місцеві препарати, але відповідь на ці методи лікування може бути різною. Значна кількість пацієнтів відчувують неадекватне полегшення від наявних методів, що свідчить про потребу в ефективніших стратегіях лікування. Дослідження нових терапевтичних підходів, зокрема використання БНТ, методів генної терапії та нейромодуляції, можуть дати надію пацієнтам із рефрактерним нейропатичним болем. Крім того, мультидисциплінарний підхід, який передбачає психологічну підтримку та фізичну реабілітацію, має важливе значення для поліпшення результатів лікування пацієнтів. Інтеграція когнітивно-поведінкової терапії та втручань, що ґрунтуються на усвідомленні (mindfulness), продемонструвала перспективність щодо полегшення як болю, так і пов'язаного з ним психологічного дистресу.

Ботулінічний нейротоксин. Природа, механізм знеболювальної дії, питання імуногенності

БНТ – це нейротоксин, який виробляється анаеробними грам-позитивними бактеріями *Clostridium botulinum*. Як збудник ботулізму БНТ був відкритий у XIX ст. німецьким лікарем Юстином Кернером, а вперше з терапевтичною метою його було застосовано

у 1960–1970 рр. американським офтальмологом Аланом Скоттом для лікування косоокості. У 1989 р. БНТ був схвалений Управлінням з продовольства та лікарських препаратів Сполучених Штатів (FDA) для застосування за відповідним показанням, а також для лікування блефароспазму та геміфаціального спазму [24, 25].

Існують сім серотипів БНТ (А, В, С, D, E, F, G). БНТ типу А (БНТ-А) і типу В (БНТ-В) найбільш вивчено. Їх найчастіше використовують у медичній практиці [25]. Нині БНТ-А широко застосовують у клінічній практиці, зокрема в неврології для лікування блефароспазму, геміфаціального спазму, червикальної дистонії, сіалореї, первинного гіпергідрозу, спастичності, хронічної мігрені, міофасціальних больових синдромів, нейропатичного болю тощо [26].

Унікальний механізм дії БНТ-А пояснюється його ферментативною активністю, яка полягає в розщепленні нейрональних білків, пов'язаних із везикулами, які відповідальні зокрема за вивільнення ацетилхоліну в нервово-м'язовому з'єднанні [27]. Ця ферментативна дія не лише призводить до паралічу м'язів, а й впливає на вивільнення нейромедіаторів і передачу нейронних сигналів, регулюючи шляхи обробки болю при нейропатичних станах.

Молекула БНТ, зокрема типу А, має значний потенціал у лікуванні нейропатичного болю завдяки унікальній здатності модулювати шляхи передачі болю та інгібувати вивільнення нейромедіаторів. Одним із ключових аспектів, який сприяє ефективності БНТ-А як антинейропатичного засобу, є його спорідненість до нейронів зі складним процесом транспорту молекул токсину з периферії до вузла дорсального корінця [28]. Дослідження показали, що молекули БНТ-А можуть транспортуватися від периферії до ЦНС та навпаки за допомогою антероградного й ретроградного транспорту вздовж відростків моторних або сенсорних нейронів [28]. Двонаправлений механізм транспорту дає змогу молекулам БНТ-А ефективно досягати цільових місць (вузли дорсальних корінців), де він може реалізовувати антиноцицептивні ефекти.

Подальші дослідження виявили роль аксонального транспорту в антиноцицептивній дії БНТ-А при нейропатичному болю. Показано, що БНТ-А піддається аксональному транспортуванню до тригемінальних сенсорних ділянок, що зменшує активацію нейронів і глії в центральних ноцицептивних ділянках кори, пов'язаних з обробкою болю [29]. Транспорт БНТ-А до сенсорних ділянок мозку відіграє значну роль у модуляції сприйняття болю та зменшенні гіперчутливості при нейропатичному болю.

Дослідження показали, що ретроградний аксональний транспорт БНТ-А пов'язаний із його здатністю контролювати хронічний біль, діючи на периферичні ноцицептивні нейрони та спричиняючи центральну десенситизацію через транспорт токсину до ЦНС [30]. Шляхом ретроградного переміщення через центральні нейрони й моторні нейрони БНТ-А може досягти спинного мозку та інших центрів обробки болю, де може модулювати передачу болю й полегшити симптоми нейропатичного болю [31]. Механізм ретроградного транспорту свідчить про цільову та специфічну дію БНТ-А при лікуванні нейропатичного болю.

Також БНТ-А продемонстрував властивості транссинаптичного транспорту, що дає йому змогу потрапляти в гальмівні нервові терміналі та

блокувати вивільнення гальмівних нейромедіаторів, що спричинює розгальмовування нижніх моторних нейронів і впливає на сприйняття болю [32]. Транссинаптичний транспорт БНТ-А свідчить про його здатність модулювати нейрональну активність і синаптичну передачу, сприяючи його антиноцицептивним ефектам при нейропатичному болю.

Отже, нейрональна афінність (спорідненість) і транспорт БНТ-А відіграють важливу роль у його ефективності як антинейропатичного засобу. Шляхом аксонального транспорту, ретроградного руху та транссинаптичної інгібіції БНТ-А може досягати цільових місць у ЦНС, зокрема вузлів дорсальних корінців, де може модулювати шляхи передачі болю, гальмувати вивільнення нейромедіаторів і полегшити симптоми нейропатичного болю. Розуміння складних механізмів транспорту БНТ-А та його взаємодій із нейрональними шляхами надає уявлення про його терапевтичний потенціал у лікуванні нейропатичного болю.

БНТ-А, що широко застосовується в терапевтичній і косметичній практиці, може спричинити розвиток імунної відповіді, зокрема утворення нейтралізаційних антитіл (NABs). Ці антитіла зв'язуються з токсином, блокуючи його біологічну активність, що призводить до зниження або повної втрати клінічного ефекту. Ризик утворення NABs збільшується при повторних ін'єкціях, високих кумулятивних дозах і коротких інтервалах між процедурами [33].

На імуногенність БНТ впливають такі чинники:

1) вибір препарату. Препарати БНТ відрізняються за наявністю комплексоутворювальних білків, які можуть підсилювати імунну відповідь. Наприклад, інкоботулотоксин, очищений від комплексних білків, демонструє меншу імуногенність порівняно з іншими формами. У метааналізі 61 дослідження імуногенності БНТ [34] виявлено, що порівняно з препаратами аботулотоксину й онаботулотоксину інкоботулотоксин А асоціюється з найнижчою частотою утворення NABs (0,5%). Після ін'єкцій препаратів аботулотоксину А, онаботулотоксину А та римаботулотоксину В частота утворення NABs становила $\approx 1,7$, $\approx 1,5$ і 42,4% відповідно. Це підтверджує низьку імуногенність інкоботулотоксину та зниження ризику вторинної резистентності (нечутливості до лікування) при його застосуванні. У пацієнтів, які продемонстрували вторинну відсутність відповіді на терапію онаботулотоксином або аботулотоксином, NABs виявили в 32,5 і 56,7% випадків відповідно, але жоден пацієнт, що отримував інкоботулотоксин, не продемонстрував вторинної відсутності відповіді на препарат.

Інкоботулотоксин був ефективним навіть за наявності NABs (0–0,5% випадків). Усі випадки виявлення NABs, зафіксовані в дослідженнях, мали місце в пацієнтів, які попередньо отримували онаботулотоксин чи аботулотоксин [35];

2) дозування та частота проведення ін'єкцій. Високі дози, часті ін'єкції, а також уведення бустерних доз БНТ збільшують імовірність формування антитіл [36];

3) показання до застосування. У терапевтичній практиці ризик імуногенності вищий, особливо за наявності показань, що потребують вищої дози, ніж при косметичному використанні, унаслідок застосування вищих доз і більшої частоти ін'єкцій [33].

Післягерпетична невралгія

Післягерпетична невралгія (ПГН) – одне з найскладніших і найвиснажливіших ускладнень оперізувального герпесу. Це хронічний нейропатичний больовий стан, який зберігається тривалий час після загоєння везикулярного висипу, значною мірою впливаючи на якість життя пацієнтів і спричинюючи значні терапевтичні проблеми. Захворювання зазвичай виявляється постійним пекучим болем, алодинією та гіпералгезією в уражених дерматомах. Симптоми можуть зберігатися впродовж місяців і років після первинного вірусного інфікування. Традиційні підходи до лікування ПГН ґрунтуються переважно на комбінації протисудомних препаратів, антидепресантів та опіоїдних анагетиків. Однак традиційні методи лікування часто не забезпечують адекватного знеболювання й часто супроводжуються суттєвими побічними ефектами, особливо в пацієнтів похилого віку – когорті, на яку припадає більшість випадків ПГН. Це викликає інтерес до альтернативних методів лікування, зокрема до використання БНТ.

Пошук у базі даних PubMed за ключовими словами “botulinum toxin and postherpetic neuralgia” виявив посилання на 56 джерел, із них 5 – це результати клінічних випробувань, ще 5 – рандомізовані клінічні випробування, 21 – огляд літератури, 5 – метааналіз, 7 – систематичні огляди.

Sotiriou та співавт. представили історію хвороби трьох пацієнтів (2 чоловіків та 1 жінки, середній вік – 67 років) із тяжкою ПГН [37]. Пацієнти отримували БНТ-А, який вводили підшкірно в шаховому порядку. Загальна доза становила 100 ОД на пацієнта, розведених 4 мл фізіологічного розчину (25 ОД/мл), яку вводили у вигляді 20 ін'єкцій по 0,2 мл (5 ОД на місце ін'єкції) в уражену ділянку. Середній показник болю за ВАШ знизився з 8,3 до 2,0 на 2-й тиждень після процедури. Знеболювальний ефект тривав у середньому 64 дні. Після повернення болю пацієнти повідомляли про його більш м'який і терпимий рівень (4 за ВАШ).

Liu та співавт. описали клінічний випадок 80-річного пацієнта з ПГН, який отримував лікування БНТ-А [38]. Препарат вводили підшкірно в'яловим методом у загальній дозі 100 ОД, розділених на 20 місць ін'єкцій по 5 ОД препарату в зоні алодинії. Рівень болю за ВАШ зменшився з 10 до 1 протягом 2 днів після ін'єкції, ефект тривав 52 дні. Після повернення болю амітриптилін та габапентин підтримували біль на рівні 3-4 за ВАШ протягом наступних 9 міс. Не зареєстровано жодних побічних ефектів.

Chen та співавт. провели рандомізоване одиночно-сліпе клінічне дослідження, в якому порівнювали ін'єкції БНТ-А з пульсовою радіочастотною стимуляцією спінальних нервів у 100 пацієнтів із ПГН (по 50 у кожній групі) [39]. БНТ-А вводили підшкірно в дозі 2,5 ОД у місце ін'єкції (ці місця були розташовані на відстані 1,5-2,0 см одне від одного), розведений по 100 ОД у 4 мл фізіологічного розчину (25 ОД/мл), максимальна загальна доза становила 200 ОД. Результати оцінювали за допомогою цифрової рейтингової шкали (NRS) болю, шкали якості сну, шкали тривоги та депресії протягом 24 тиж. Обидва методи лікування продемонстрували значне зменшення болю порівняно з вихідним рівнем без суттєвої різниці між групами. Якість сну поліпшилася однаково в обох групах. БНТ-А показав кращі результати щодо пекучого болю та тривоги, тоді як

радіочастотна стимуляція була ефективнішою щодо колуючого болю.

Aralla та співавт. у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні оцінили результати лікування 30 пацієнтів (18 чоловіків і 12 жінок віком 73-77 років) із ПГН, які отримували підшкірні ін'єкції БНТ-А [40]. Препарат вводили в дозі 100 ОД (5 ОД у місце ін'єкції), розведений у 4 мл фізіологічного розчину, у шаховому порядку, усього 40 ін'єкцій із відстанню між місцями ін'єкцій 1 см. Група БНТ-А продемонструвала значне зменшення болю: 87% пацієнтів досягли щонайменше 50% зниження болю за ВАШ порівняно з 0% у групі плацебо. Полегшення наставало протягом одного тижня і тривало близько 16 тиж. Якість сну також значно поліпшилася в групі БНТ-А.

Xiao та співавт. у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні проаналізували результати лікування 60 пацієнтів (28 чоловіків і 32 жінок віком 42-84 роки) із ПГН, які отримували підшкірні ін'єкції БНТ-А [41]. Препарат вводили підшкірно в концентрації 5 ОД/мл в об'ємі, що варіював залежно від зони тактильної алодинії, але не перевищував 40 мл (максимальна загальна доза препарату – 200 ОД). Проводили оцінку інтенсивності болю за ВАШ, тривалості сну та вживання опіоїдів протягом 3 міс. Група БНТ-А продемонструвала значне зменшення болю порівняно з контрольною групою. Цей ефект починався на 3-5-й день і тривав щонайменше 3 міс. У групі пацієнтів, які отримували БНТ-А, тривалість сну значно збільшилася, а рівень вживання опіоїдів знизився.

Shackleton та співавт. провели систематичний огляд і метааналіз 6 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень ефективності БНТ-А в лікуванні тригемінальної невралгії та ПГН, опублікованих до квітня 2014 р. [42]. Метааналіз цих досліджень показав, що БНТ-А значно зменшує біль порівняно з плацебо із середньою різницею 3 за ВАШ. У трьох дослідженнях, в яких повідомлено про 50% зменшення болю, пацієнти, що отримували БНТ-А, мали в 2,9 рази більше шансів досягти цього результату порівняно з групою плацебо. Лікування було ефективним у пацієнтів віком 27-90 років, які не відповіли на традиційну медикаментозну терапію. Автори відзначили кілька обмежень, зокрема невелику кількість досліджень, ризик упередженості, неоднорідність технік введення та дозування (від 20 до 200 ОД). Вони рекомендували провести більші, краще сплановані рандомізовані клінічні випробування, щоб установити роль БНТ-А як потенційного засобу першої, а не резервної лінії терапії.

Li та співавт. провели систематичний огляд і метааналіз порівняння БНТ-А та лідокаїну для лікування ПГН, проаналізувавши 7 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 752 пацієнтів (367 у групі БНТ-А, 385 у групі лідокаїну), опублікованих у 2005-2019 рр. [43]. Аналіз показав, що підшкірні ін'єкції БНТ-А в місці герпетичного ураження та подальшого болю були значно ефективнішими за лідокаїн щодо зменшення інтенсивності болю за шкалою ВАШ через 1, 2 та 3 міс після лікування. БНТ-А також продемонстрував вищі показники ефективності та нижчі бали за опитувальником болю McGill порівняно з лідокаїном без суттєвої різниці за частотою небажаних явищ між методами лікування.

Ri та співавт. провели огляд літератури (до лютого 2020 р.), а також огляд трьох клінічних випадків застосування БНТ-А в лікуванні ПГН [44]. В огляді проаналізовано 16 публікацій (10 клінічних досліджень, 6 публікацій клінічних випадків, загальна кількість пацієнтів – 251). Аналіз препаратів БНТ-А (онаботулотоксину, аоботулотоксину та інкоботулотоксину А) виявив значне зменшення болю (на 30–50%) протягом 10–14 тиж. Тривалість ефекту корелювала з дозою в місці ін'єкції. Власні дослідження авторів із використанням інкоботулотоксину А в дозах 150–300 ОД за терапевтичну сесію протягом двох років продемонстрували помітне зменшення болю без побічних ефектів. Різні техніки введення (внутрішньошкірне та підшкірне) показали схожі профілі ефективності та безпечності навіть у двох вагітних пацієнток. Автори рекомендували вводити по 5–10 ОД у кожную точку ін'єкції онаботулотоксину та інкоботулотоксину А з інтервалами в лікуванні 10–14 тиж залежно від індивідуального результату. Вони дійшли висновку, що ін'єкції БНТ-А є перспективним варіантом тривалого лікування ПГН, особливо якщо стандартні пероральні препарати неефективні або погано переносяться.

Halb та співавт. провели систематичний огляд літератури щодо місця БНТ-А в лікуванні ПГН, проаналізувавши 11 публікацій (6 проспективних досліджень, 5 клінічних випадків або їх серій за участю 133 пацієнтів), надрукованих до лютого 2020 р. [45]. В огляді розглянуто препарати БНТ-А (переважно онаботулотоксин, в одному дослідженні використовували аоботулотоксин). Зазвичай ін'єкції вводили за сітчастою схемою по 2,5–15,0 ОД у місце введення, загальна доза не перевищувала 200 ОД. Як внутрішньошкірні, так і підшкірні техніки введення показали ефективність, хоча внутрішньошкірні були більшими. Дослідження продемонстрували значне зменшення болю та поліпшення якості сну, а наявність механічної алодинії та зниження порогу теплових подразників визначено як потенційні предиктори успіху лікування. Єдиним суттєвим побічним ефектом був біль у місці ін'єкції.

Wang та Lin провели систематичний огляд і мета-аналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1 358 китайських пацієнтів (670 отримували БНТ-А, 688 – анальгетики), опублікованих у 2013–2023 рр. [46]. Аналіз показав, що БНТ-А (виробництва Китайського інституту біологічних продуктів, максимальна доза 100 ОД) перевершував лідокаїн і габапентин у зменшенні болю за ВАШ при ПГН. Профілі безпечності були порівнянними в групах, без суттєвої різниці за частотою небажаних явищ. Автори запропонували дослідити оптимальне дозування, частоту й техніку ін'єкцій БНТ-А для лікування ПГН.

З огляду на позитивні результати використання БНТ при ПГН, про них згадано в численних клінічних настановах із лікування нейропатичного болю. У 2010 р. такі публікації було процитовано в Настановах із фармакологічного лікування нейропатичного болю Європейської федерації неврологічних товариств [47] і Рекомендаціях з фармакологічного лікування нейропатичного болю Групи особливого інтересу «Нейропатичний біль» Міжнародної асоціації з вивчення болю [48]. В опублікованій 2020 р. постанові «Діагностика та неінтервенційне лікування нейропатичного болю» Німецького товариства неврології зазначено, що БНТ-А в дозі 50–200 ОД можна розглядати як засіб третьої лінії терапії (за неефективності

традиційного медикаментозного лікування або з його виразними побічними ефектами) [49].

Рекомендації. Наведені літературні дані свідчать про багатообіцяючу ефективність БНТ-А у лікуванні ПГН. Дослідникам удавалося досягти значного зменшення болю впродовж багатьох тижнів після підшкірних або внутрішньошкірних ін'єкцій БНТ-А. Лікування демонструвало сприятливий профіль безпечності, а основним побічним ефектом був біль у місці ін'єкцій. Досвід авторів Консенсусу в цілому підтверджує результати авторів публікацій, але, на нашу думку, ботулінотерапія іноді буває неефективною в пацієнтів з надзвичайно інтенсивним багаторічним болем після оперізуювального герпесу, кращі результати спостерігаються при ранішому її проведенні.

Місця введення препарату при ПГН розподіляють у вигляді сітки над ділянкою нейропатичного болю й алодинії. Автори наведених повідомлень використовували стандартне розведення препаратів – 1 мл фізіологічного розчину на 50 ОД або 2 мл фізіологічного розчину на 100 ОД БНТ-А для інкоботулотоксину та онаботулотоксину, рідше – подвійне розведення, 4 мл на 100 ОД препарату. Автори Консенсусу використовують переважно стандартне розведення. Доза БНТ-А може становити 100–200 ОД, залежно від площі ураженої ділянки. Для розрахунку загальної дози можна скористатися поширеною рекомендацією дозувати препарат із розрахунку 2,5 ОД на 1 см² шкіри.

Болісна діабетична нейропатія

Нині спостерігається глобальна епідемія цукрового діабету, на який страждає понад 5% населення розвинених країн. Одним із найчастіших ускладнень ЦД 1 та 2 типів є діабетична нейропатія, яка має місце в половині пацієнтів із ЦД і може суттєво погіршити якість їхнього життя. Ураження периферичних нервів при ЦД може виявлятися як дистальна симетрична нейропатія, що прогресує, вегетативна нейропатія, радикуло-плексопатія або мононейропатія. Найчастішою формою діабетичних нейропатій є дистальна симетрична нейропатія, яка характеризується поширенням у вигляді «шкарпеток і рукавичок» та втратою дистальних сенсорних і рухових функцій. Зазвичай пацієнти відзначають сенсорні порушення у стопах, які з часом можуть поширюватися на литки та, у за давних випадках, на кисті рук. У 30–40% випадків діабетичні нейропатії супроводжуються болем, що дає нам змогу розглядати цей стан як «болісну діабетичну нейропатію (БДН)» (painful diabetic neuropathy). Біль при БДН виникає через пошкодження периферичних нервів наслідком тривалого підвищення рівня глюкози в крові. Його патологічною основою є аксонопатія, спричинена мікроангіопатіями, ішемією та дегенерацією оболонок нервових волокон. Біль характеризується пекучими, сверблячими, прострілоподібними відчуттями, які часто посилюються ввечері та вночі, що призводить до порушення сну та значного погіршення якості життя. Пацієнти можуть відзначати болючість при дотику (алодинія), порушення температурної чутливості або аномальні відчуття, такі як поколювання або оніміння [50].

Лікування БДН передбачає контроль рівня глюкози в крові, медикаментозну терапію з використанням різних класів лікарських засобів, зокрема антидепресантів (амітриптілін, дулоксетин), габа-

пентиноїдів (габапентин, прегабалін) та опіоїдних анальгетиків, а також фізичну реабілітацію. Однак ці методи часто є недостатньо ефективними або супроводжуються побічними ефектами. З новітніх підходів до лікування БДН перспективні результати демонструє ботулінотерапія [51].

У подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Yuan та співавт. було залучено 18 пацієнтів із БДН. БНТ-А (онаботулотоксин) учасники отримували шляхом внутрішньошкірних ін'єкцій на тильній поверхні стопи в дозі 100 ОД (12 місць введення по 4 ОД справа та зліва) [52]. Результатом було значне зниження болю (≥ 3 за ВАШ) та поліпшення якості сну. Позитивний ефект тривав до 12 тиж. В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні Ghasemi та співавт. вивчено ефективність БНТ-А у 40 пацієнтів із БДН [53]. Препарат вводили підшкірно в тил стоп у такій самій дозі (100 ОД сумарно з обох боків). Оцінка результатів виявила значне зменшення болю за ВАШ та його нейропатичних характеристик за шкалами нейропатичного болю DN4 і NPS: через 3 тиж після ін'єкцій у 35% пацієнтів відзначено суттєве двобічне зменшення болю, у 30% біль був відсутнім.

У порівняльному дослідженні [54] проведеному на 30 пацієнтах із цукровим діабетом 2 типу, до терапії БДН 1-ї лінії (200 мг карбамазепіну двічі на добу) як лікування 2-ї лінії додавали прийом дулоксетину в дозі 60 мг один раз на день або габапентину в дозі 300 мг двічі на добу, або внутрішньошкірні ін'єкції БНТ-А. Препарат вводили внутрішньошкірно в дозі 50 ОД на кожен стопу, рівномірно розподіляючи його на 10 місць ін'єкцій. Оцінку проводили за допомогою ВАШ і Піттсбурзького індексу якості сну (PSQI) до лікування та через 1, 4 і 12 тиж. Зареєстровано зниження болю, порівнянне (з тенденцією до ліпшого) з таким при використанні інших засобів 2-ї лінії.

У рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне випробування [55] було залучено 32 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, в яких наявність нейропатії було підтверджено даними за шкалою DN4 та результатами дослідження нервової провідності. Розчиняли в 1,2 мл фізіологічного розчину 100 ОД аботулотоксину (на одну стопу) і вводили внутрішньошкірно. Дванадцять місць ін'єкцій розподіляли у вигляді сітки (3 × 4) на тильній поверхні стопи (8,33 ОД аботулотоксину в 0,1 мл розчину на 1 місце введення). У пацієнтів, що отримали БНТ-А, зареєстрували значне поліпшення показників болю за ВАШ, якості сну за показниками PSQI, фізичними характеристиками шкали якості життя SF-36 і деякими показниками за шкалою NPS упродовж 12 тиж після ін'єкцій.

Згідно з результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого проспективного дослідження 50 пацієнтів [56], внутрішньом'язові ін'єкції БНТ-А можуть бути ефективним засобом лікування м'язових судом, які спостерігаються в >50% хворих на цукровий діабет і значно погіршують якість їхнього життя. Пацієнтам із діабетичною периферичною нейропатією та судомами в литках або стопах виконували ін'єкції інкоботулотоксину в литковий м'яз (100 ОД) та дрібні згиначі стоп (30 ОД) з обох боків. У 80% випадків відзначено суттєве зменшення болю й частоти судом, що тривало до 14 тиж.

У великому (141 пацієнт віком від 40 до 70 років) проспективному, рандомізованому подвійному сліпому контрольованому клінічному випробуванні

[57] вивчали вплив ін'єкцій БНТ-А на виразність болю при діабетичній полінейропатії нижніх кінцівок. Пацієнти отримували внутрішньошкірні ін'єкції БНТ-А в ділянку підшав. Доза становила 150 ОД однобічно (20 місць введення по 7,5 ОД) або двобічно по 75 ОД з кожного боку (20 місць введення на кожній підшаві по 3,75 ОД). Місця ін'єкцій розмічали у вигляді сітки (5 × 4) із відстанню 1 см між ними. Через 4 тиж після ін'єкцій зареєстровано зниження інтенсивності болю за ВАШ і нейропатичних характеристик болю за шкалою NPS.

Систематичний огляд та метааналіз [51] дійшли висновку, що внутрішньошкірні ін'єкції БНТ-А є перспективним альтернативним методом лікування болю при БДН. Частота побічних явищ не перевищувала таку при ін'єкціях плацебо.

У 2024 р. Американське товариство болю та нейронаук (American Society of Pain and Neuroscience (ASPEN)) опублікувало настанову з лікування БДН [58]. У ній зазначено, що наявна доказова база демонструє оптимістичні результати застосування ін'єкцій БНТ-А при цій патології за відсутності значних ускладнень і побічних явищ. Багато досліджень показали, що ботулінотерапія може зменшувати нейропатичний біль і поліпшувати якість життя. На думку авторів настанови, її можна розглядати як метод вибору при БДН додатково до інших засобів 1-ї лінії терапії.

Рекомендації. Згідно з результатами досліджень, ін'єкції БНТ-А можна розглядати як додатковий метод терапії 1-ї лінії при БДН. При типовій для цієї патології локалізації болю на тильній поверхні стопи рекомендовано введення 50 ОД БНТ-А з одного боку (дозування зазначено для інкоботулотоксину та онаботулотоксину). Загальну дозу препарату зазвичай розподіляють на 12 місць ін'єкцій (сітка 3 × 4) по 4 ОД (**Рис. 1**). Автори більшості публікацій, систематичного огляду й метааналізу 2021 р. рекомендують внутрішньошкірне введення, хоча, на думку деяких із них, а також авторів цього Консенсусу, неглибоке підшкірне введення може не поступатися за ефективністю. Для зручності

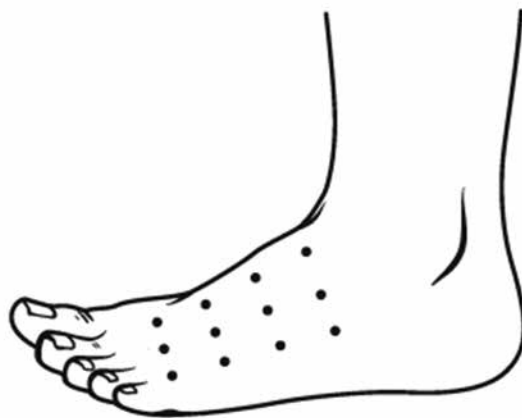


Рис. 1. Типова схема внутрішньошкірних ін'єкцій БНТ-А при БДН. 50 ОД препарату розподілено на 12 місць ін'єкцій по 4 ОД. Дозування зазначено для препаратів інкоботулотоксину та онаботулотоксину.

дозування рекомендуємо стандартне розведення препаратів, яке використовують у неврологічній практиці, – 1 мл фізіологічного розчину на 50 ОД або 2 мл фізіологічного розчину на 100 ОД БНТ-А. При більших ділянках нейропатичного болю дозування може бути збільшене. У цьому разі можна користуватися поширеною рекомендацією дозувати препарат із розрахунку 2,5 ОД на 1 см² шкіри.

Очікувана тривалість знеболювальної дії БНТ-А при БДН становить 12 тижнів, але за власним спостереженням авторів (А.І. Гаврецький) у декількох випадках після ін'єкцій ботулотоксину в обмеженій ділянці пекучого болю чи прострілу на стопі больові відчуття не поверталися при 5-річному спостереженні пацієнтів.

Тригемінальна невралгія

Тригемінальна невралгія (ТН), або невралгія трійчастого нерва, – це захворювання, яке призводить до інвалідазації. Характеризується короткочасними нападами лицевого болю, обмеженого зонами іннервації гілок трійчастого нерва. Біль при ТН має прострільний, колючий характер або нагадує удар електричного струму та є одним із найсильніших відомих болів, який часто називають «суїцидальним». Біль, пов'язаний із ТН, спричиняється стимуляцією обличчя та внутрішньоротової слизової оболонки, зокрема дотиком до обличчя, мовленням, жуванням, питтям, умиванням, голінням тощо.

Можна класифікувати ТН як класичну, вторинну або ідіопатичну. На класичний тип припадає 75% випадків. Його діагностують за наявності атрофії та/або зміщення корінця трійчастого нерва внаслідок нервово-судинної компресії (нервово-судинного конфлікту), що визначається за допомогою магнітно-резонансної томографії або під час операції. Вторинна ТН найчастіше пов'язана з розсіяним склерозом (РС) або об'ємними ураженнями. Наявність демієлінізуючого ураження в зоні входу корінця трійчастого нерва або в мості є діагностичним критерієм ТН, пов'язаної з РС. Ідіопатичну ТН діагностують, коли не вдається виявити основне захворювання (етіологічний чинник).

Згідно з наявними клінічними настановами першою лінією лікування ТН є фармакотерапія. Для запобігання нападам ТН використовують карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, габапентин, прегабалін та/або баклофен. Хірургічне втручання слід розглянути, якщо біль погано контролюється або медикаментозне лікування погано переноситься. Хірургічне лікування передбачає мікросудинну декомпресію трійчастого нерва при класичній ТН, а також черезшкірні нейроаблятивні техніки, зокрема радіочастотну термокоагуляцію, та стереотаксичну радіохірургію.

Пошук у базі даних PubMed за ключовими словами “trigeminal neuralgia and botulinum toxin” виявив посилення на 160 джерел, із них 13 – це результати клінічних випробувань, 8 – рандомізовані клінічні випробування, 57 – огляд літератури, 9 – метааналіз, 17 – систематичні огляди.

Найбільшими дослідженнями ефективності БНТ-А при ТН були відкрите клінічне випробування на 88 пацієнтах з 14-місячним періодом спостереження після ін'єкцій (Li та співавт.), відкрите дослідження 100 пацієнтів [59], рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з участю 42

пацієнтів [60], рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване випробування у 20 пацієнтів [61], подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування з участю 36 пацієнтів [62] і рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження із залученням 84 пацієнтів, в якому порівнювали дві дози БНТ-А [63].

У всіх дослідженнях препарат розводили в пропорції 1 або 2 мл фізіологічного розчину на 50 ОД БНТ-А або 2 чи 4 мл на 100 ОД (дозування препаратів інкоботулотоксину та онаботулотоксину).

Дозування та спосіб введення БНТ-А у наведених дослідженнях були такими: вводили 25–170 ОД підшкірно в симптоматичну ділянку обличчя та тригерні точки на глибину 0,5 см, по 2,5–5,0 ОД препарату на місце введення, розділяючи загальну дозу на 15–20 ін'єкцій (відстань між місцями ін'єкцій – 15 мм), з можливим додатковим введенням під слизову оболонку ясен у деяких пацієнтів [64]; 70–100 ОД одноразово або по 50–70 ОД з інтервалом 2 тиж внутрішньошкірно з можливими ін'єкціями під слизову оболонку, що становило 15–25 ін'єкцій по 1,5–5,0 ОД препарату, з введенням на глибину 0,1 см, відстань між місцями введення – 15 мм [59]; 75 ОД, розподілених на 15 ін'єкцій по 5 ОД БНТ-А, ін'єкції виконували між надшкір'ям і власне шкірою, а також додатково під слизову оболонку рота, якщо біль поширювався на неї [60]; 40–60 ОД БНТ-А, розділених на 8–12 ін'єкцій по 5 ОД препарату, вводили підшкірно в больову зону, переважно в тригерні ділянки (“follow the pain”), при залученні нижньощелепного нерва (3-тя гілка) більшу дозу вводили позаду в жувальний м'яз для уникнення небажаного косметичного ефекту [61]; 50 ОД БНТ-А вводили підшкірно, розподіляючи препарат уздовж зони іннервації залученої гілки з відстанню між місцями ін'єкцій 1 см, із додатковим введенням 10 ОД у жувальний м'яз у випадку невралгії нижньощелепної (3-ї) гілки [62]; 25 або 75 ОД розподіляли на 20 ін'єкцій, які виконували між надшкір'ям і власне шкірою в больовій ділянці, описаній пацієнтами, а також додатково під слизову оболонку рота при поширенні болю на неї [63].

У всіх дослідженнях ін'єкції БНТ-А спричинили значний регрес больового синдрому, а саме частоти й інтенсивності нападів (ефективним вважалось зниження виразності болю більше ніж на 50% від початкового рівня). Також відзначено зменшення прийому лікарських засобів. Знеболювальний ефект наставав через 1 тиж.

У дослідженні Li та співавт. позитивний ефект лікування в більшості пацієнтів тривав до 3 міс, потім поступово зменшувався, але через 14 міс зберігався в 36,8% випадків із повним контролем болю в 25% пацієнтів. Позитивний результат лікування в більшості випадків зберігався впродовж близько 4 міс у дослідженні Zhang та співавт. [59], 12-тижневого періоду спостереження в дослідженні Shehata та співавт., 8-тижневого спостереження в дослідженні Zhang та співавт. [63] і 110-денного періоду спостереження в дослідженні Zuniga et al [62].

Автори консенсусу (спостереження В.В. Білошицького) зазначають, що після підшкірних ін'єкцій інкоботулотоксину в дозі 50 ОД у симптоматичну ділянку вздовж однієї гілки трійчастого нерва повне припинення нападів болю з відсутністю потреби в прийомі превентивних таблетованих засобів може тривати 7–8 міс. Hosseini та співавт. описали серію із 3

випадків ТН, в яких значне поліпшення після ін'єкцій інкоботулотоксину зберігалося протягом 2 років [65].

Більшість публікацій, присвячених застосуванню ін'єкцій БНТ-А при ТН, демонструють їх безпечність. Лікування добре переносилося пацієнтами, системних реакцій на препарат або серйозних побічних реакцій не зафіксовано. Можливими побічними ефектами є набряк, гематома, свербіж або болючість у місці ін'єкцій, асиметрія обличчя, мінуща слабкість жувальних м'язів. Усі побічні ефекти є тимчасовими, не заважають активності пацієнтів і не потребують спеціального лікування.

Результати досліджень високої якості стали підґрунтям для включення ботулінотерапії до останніх клінічних настанов з лікування ТН, зокрема Настанов європейської академії неврології 2019 р. [66], Настанов з лікування тригемінальної невралгії Королівського коледжу хірургів Англії 2021 р. [67].

Рекомендації. Згідно з даними літератури та спостереженнями авторів, ін'єкції БНТ-А можуть бути рекомендовані для лікування класичної, вторинної та ідіопатичної ТН, що є стійкою до медикаментозної терапії або за її непереносності. БНТ-А вводять внутрішньошкірно або підшкірно в кількості 25–75 ОД препарату, по 2,5–5,0 ОД на місце введення (для інкоботулотоксину та онаботулотоксину). Як свідчить досвід авторів, ефективними є ін'єкції в середньому 50 ОД БНТ-А при невралгії однієї гілки трійчастого нерва (**Рис. 2**). Загальну дозу розподіляють по симптоматичній ділянці (ділянці поширення болю в межах зони іннервації відповідних гілок трійчастого нерва) з можливим збільшенням

щільності ін'єкцій у місцях шкірних тригерів болю. За наявності тригерних ділянок у порожнині рота можна виконувати ін'єкції під слизову оболонку. Загальну дозу обирають і коригують залежно від розміру симптоматичної ділянки, наявності побічних реакцій та індивідуальної відповіді пацієнта на лікування. Для зменшення асиметрії обличчя можна розглянути можливість ін'єкцій БНТ-А з протилежного боку обличчя. Оскільки повідомляється про різну тривалість дії БНТ-А при ТН, оптимальним найменшим терміном слід вважати 12 тиж [68]. При визначенні терміну повторних ін'єкцій можна орієнтуватися на настання рецидиву нападів болю.

Післяампутаційний біль

Післяампутаційний біль – це термін, який охоплює широкий спектр скарг, пов'язаних з втратою кінцівки. Це, зокрема, фантомний біль і біль у залишку кінцівки.

Фантомний біль є складною та важковиліковою проблемою, з якою стикаються пацієнти після ампутації кінцівок. Він характеризується відчуттям болю або дизестезією в кінцівці, якої більше немає (деаферентаційний біль). Фантомний біль слід відрізняти від інших наслідків ампутації (неболісні фантомні відчуття відсутньої кінцівки, телескопія (відчуття того, що дистальний відділ кінцівки сприймається ближче) і біль у кукузі (залишку кінцівки)). Фантомний біль зазвичай починається після ампутації внаслідок травми або хірургічного втручання [69]. Це хронічний нейропатичний біль. Хоча механізми виникнення болю повністю не з'ясовані, є підстави вважати, що він пов'язаний із патологічними морфологічними,

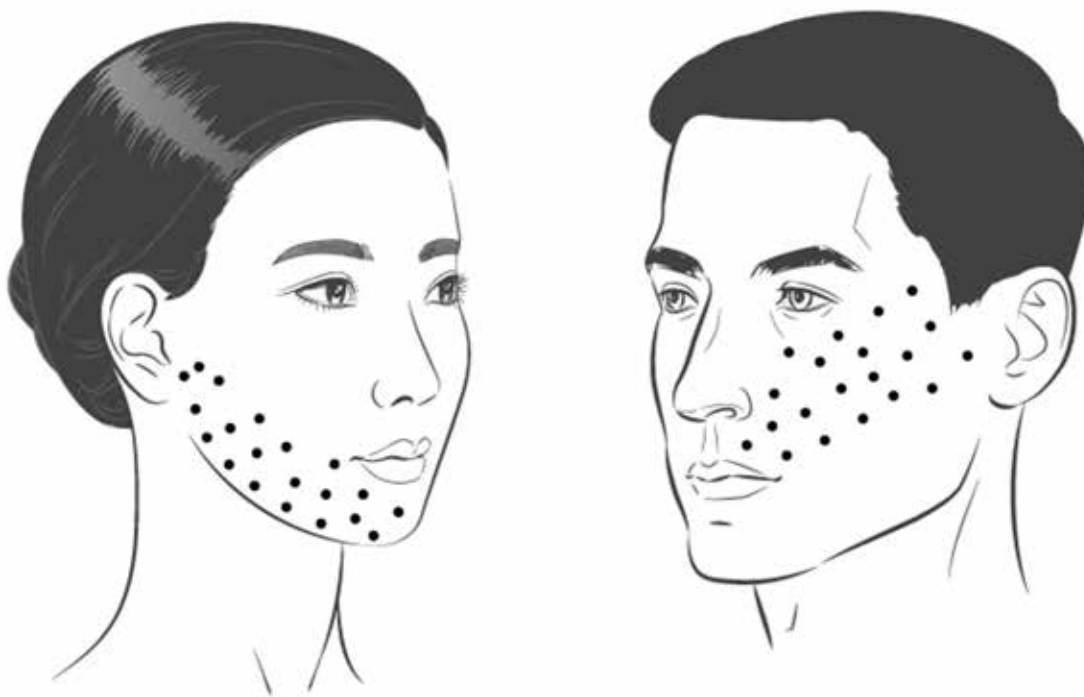


Рис. 2. Можливі схеми внутрішньошкірних ін'єкцій БНТ-А при ТН. 50 ОД препарату розподілено на 20 місць введення по 2,5 ОД. Зліва – ін'єкції при болю в зоні іннервації 3-ї гілки трійчастого нерва. Справа – ін'єкції при болю в зоні іннервації 2-ї гілки трійчастого нерва. Дозування зазначено для препаратів інкоботулотоксину та онаботулотоксину.

фізіологічними та хімічними змінами в периферичній та центральній нервовій системі, зокрема в спинному й головному мозку. До периферичних механізмів розвитку фантомного болю відносять запалення та вивільнення проноцицептивних факторів, які спричиняють зниження порогів ноцицепції та спонтанної активності ноцицептивних шляхів, а також збільшення активності симпатичної нервової системи й формування невром унаслідок хаотичного росту пошкоджених нервових волокон. Спінальні механізми фантомного болю представлені процесами центральної сенситизації, опосередкованими вивільненням глутамату, речовини P і нейрокінінів C та A-δ аферентами. Ці нейромедіатори знижують поріг активації NMDA-рецепторів і підвищують чутливість нейронів, призводячи до гіперзбудливості в сегментах спинного мозку, прилеглих до деаферентованих ділянок, що виявляється болем у відповідних частинах тіла. В основі супраспінального механізму фантомного болю лежить реорганізація в стовбурі мозку, таламусі та корі головного мозку. При цьому відбувається зменшення кіркового представництва втраченої кінцівки з поширенням на його територію представництв сусідніх частин тіла [69, 70, 71].

Результати фармакотерапії фантомного болю не завжди є задовільними, тому розробка нових методів лікування цього стану є актуальним завданням. Публікації, що стосуються використання БНТ при фантомному болю, є повідомленнями про клінічні випадки, серіями випадків і результатами поодиноких клінічних випробувань, але представлені дані свідчать про суттєвий клінічний ефект ін'єкцій БНТ при цій патології.

У першій праці [72] повідомлялося про ін'єкції 100 ОД БНТ-А у чотири тригерні точки кукси в кожного з ампутантів із фантомним болем (4 місця введення по 25 ОД на 0,5 мл фізіологічного розчину). Виразність фантомного болю зменшувалася на 60–80% за ВАШ, а в 3 пацієнтів із нападоподібним болем – на 90% кількість нападів. У пацієнтів із порушенням сном спостерігалася його нормалізація протягом 2–3 тиж. Наступного року ті самі автори опублікували дві статті. У першій із них [73] повідомлено про результати однорічного спостереження пацієнта, якому ін'єкції в зазначеній вище дозі виконували кожні 3 міс. У результаті цей пацієнт, який приймав інтратекальну протибольову терапію, майже позбувся болю, дозу інтратекального морфіну було зменшено на 40%, а введення інтратекального клонідину припинено. У другій статті [74] було наведено результати ін'єкцій БНТ-В у тригерні точки м'язів кукси в 4 ампутантів із болем у куксі. Доза препарату становила 2500 ОД при ампутаціях руки (2 випадки) та 5000 або 2500 ОД (у пацієнта з низькою масою тіла) в 2 випадках ампутації ніг. Пацієнти повідомили про зменшення болю в куксі, яке тривало до 3 міс, зниження частоти больових нападів, зменшення алодинії кукси та мимовільних рухів нею. У пацієнта з порушенням сну відзначено його нормалізацію.

Jin та співавтори повідомили про клінічні випадки лікування фантомного болю й болю в куксі при ампутаціях ніг нижче (2 випадки) та вище (1 випадок) за коліно. Пацієнти отримували ін'єкції аботулотоксину в тригерні точки кукси з наявними інтенсивними фасцикуляціями. Дози препарату становили 200 та 300 ОД у перших двох випадках та 500 ОД в останньому. Через 8–11 днів після ін'єкцій усі пацієнти

відзначили значне зменшення болю (від 9–10, 7–10, 6–8 за ВАШ до 0–2, 1–3, 1–2 відповідно), яке тривало до 11 тиж. Пацієнти схарактеризували загальний результат лікування як «значне поліпшення» [75]. Схожі результати отримали Biloshytsky та Biloshytska, які виконували ін'єкції інкоботулотоксину при фантомному болю після ампутацій унаслідок вибухових пошкоджень. У першому випадку ампутації нижче за коліно препарат вводили підшкірно в дозі 160 ОД (32 місця введення по 5 ОД), у другому за наявності м'язових тригерних точок виконували ін'єкції в ці точки в загальній дозі 240 ОД (6 місць введення по 40 ОД) [76]. Elavarasi та Goyal опублікували випадок успішної ботулінотерапії фантомного болю в пацієнта з ампутацією вище за лікоть. Через 10 днів після внутрішньошкірних і підшкірних ін'єкцій 200 ОД онаботулотоксину на дистальній поверхні кукси (2,5 ОД на 1 см²) фантомний біль зменшився на 80% (з 8–9 до 1–2 за ВАШ). Потреба в повторних ін'єкціях настанала через 10 тиж [77].

У проспективному рандомізованому подвійному сліпому пілотному дослідженні [78], виконаному на 14 пацієнтах з ампутаціями нижніх кінцівок, порівнювали ефективність ін'єкцій БНТ-А (онаботулотоксин), лідокаїну та Депо-медролу в тригерні точки кукси. Доза ботулотоксину становила 250–300 ОД (5–6 місць введення по 50 ОД). Автори відзначили суттєве зниження болю в куксі, яке тривало до 6 міс, але не зафіксували суттєвий вплив на фантомний біль.

Внутрішньошкірні ін'єкції БНТ виявились ефективним засобом лікування такого поширеного наслідку ампутацій, як гіпергідроз кукси. Позитивні результати продемонстровано в серії з 9 випадків ампутацій нижніх кінцівок, в якій пацієнти отримували 1750 ОД БНТ-В, розподілених на 20 місць введення [79], та серії з 8 випадків (сім кукс нижньої кінцівки, одна кукса верхньої), учасникам якої вводили БНТ-А (онаботулотоксин) у дозі 300–500 ОД, розподіленій по ділянці шкіри, яку покриває гільза протеза [80]. В останньому випадку місця введення розташовано в круговий спосіб на відстані 1 см, доза препарату на одне місце введення становила 2–3 ОД. Пацієнти першої із серій через 3 міс після ін'єкцій також повідомили про значне зменшення болю в куксі.

Рекомендації. За даними наведених повідомлень і досвідом авторів Консенсусу (М.В. Білошицька, В.В. Білошицький, Д.В. Дмитрієв, Н.Т. Сегін, А.В. Філіпський) ін'єкції БНТ-А можуть бути ефективним методом лікування фантомного болю й болю в куксі, якщо больовий синдром є резистентним до медикаментозного лікування або якщо воно погано переноситься через побічні ефекти. На думку авторів, використання ботулінотерапії з фармакотерапією і фізичною терапією дає змогу в багатьох випадках досягти тривалого знеболювального ефекту.

З огляду на велику кількість ампутантів із больовим синдромом в Україні, накопичений досвід дає змогу запропонувати різні техніки ін'єкцій залежно від клінічних даних. При «м'якій» куксі без тригерних точок оптимальним є виконання внутрішньошкірних або підшкірних ін'єкцій у дистальній частині кукси (у більшості публікацій з ботулінотерапії нейропатичного болю перевага віддається внутрішньошкірному введенню). Доза БНТ-А може становити 100–200 ОД для кукс верхньої кінцівки, нижньої кінцівки на рівні гомілки та до 200–300 ОД для кукс стегна (тут і далі дозування зазначено для інкоботулотоксину та онабо-

тулотоксину відповідно). Розподіл загальної дози по поверхні шкіри може полегшити типова рекомендація з дозування БНТ-А при нейропатичному болю: 2,5 ОД на 1 см².

Якщо пальпація кукси виявляє тригерні точки – чутливі ділянки м'язів, тиск на які відтворює болісні відчуття, зокрема напад фантомного болю, можна виконувати ін'єкції ботулотоксину в них. Доза БНТ-А може становити 30–50 ОД на тригерну точку.

Якщо ультразвукова діагностика виявляє ампутаційні неврони, то досвід українських лікарів (публікація в процесі підготовки) свідчить про можливу ефективність внутрішньоневромних ін'єкцій БНТ-А під ультразвуковим контролем (**Рис. 3**). Доза БНТ-А (інкоботулотоксин) для введення в одну неврому в наших спостереженнях у середньому становила 40–50 ОД. За спостереженням автора Консенсусу (Н.Т. Сегін), кращі результати внутрішньоневромного введення БНТ-А спостерігали у випадках, коли ампутаційні неврони не були залучені в рубцеву тканину або не мали контакту з кісткою, що спричиняло їх значне подразнення.

Слід пам'ятати, що ін'єкції тригерних точок і невром є болісною процедурою, тому в деяких випадках може бути потрібна седація пацієнтів.

Комплексний регіонарний больовий синдром

Комплексний регіонарний больовий синдром (КРБС) – це хронічне місцеве (локалізоване) захворювання, що характеризується постійним регіонарним болем, який є непропорційним за часом або ступенем звичайному перебігу будь-якої відомої травми чи іншого ураження. Крім болю, КРБС характеризується порушеннями сенсорної, вазомоторної та рухової систем, часто супроводжується набряком. Хоча в частині випадків клінічна картина регресує

протягом року після початку, більшість пацієнтів страждають від тяжкої алодинії та порушення працездатності.

Цей синдром часто виникає після травми, хоча в деяких випадках причина невідома. Розрізняють два клінічних типи захворювання: КРБС 1-го типу, або рефлекторна симпатична дистрофія (КРБС-1), спостерігається в 90% випадків, у яких відсутні ознаки пошкодження нервів, а КРБС 2-го типу або каузалгія (КРБС-2) характеризується пошкодженням периферичного нерва, підтвердженим інструментально. Вважається, що в основі патофізіології КРБС лежать явища периферичної та центральної сенситизації, які розвиваються внаслідок нейрогенного запалення й порушення функції симпатичної нервової системи, зокрема гіперчутливості адренорецепторів, стимуляція яких призводить до підсиленого вивільнення ноцицептивних медіаторів. Важливу роль відіграє також порушення гальмівного контролю задніх рогів спинного мозку з боку стовбура мозку.

Діагноз КРБС установлюють за Будапештськими критеріями:

1. Постійний біль, непропорційний будь-якій початковій події.
2. Наявність принаймні одного симптому (скарги) у трьох із чотирьох таких категорій:

Сенсорні: гіперестезія та/або алодинія.

Вазомоторні: температурна асиметрія та/або зміни кольору шкіри та/або асиметрія кольору шкіри.

Судомоторні/набряк: набряки та/або зміни потовиділення та/або асиметрія потовиділення

Рухові/трофічні: зменшення обсягу рухів та/або рухова дисфункція (слабкість, тремор, дистонія) та/або трофічні зміни (волосся, нігтів, шкіри)

3. Під час оцінювання виявляють принаймні одну ознаку в двох або більше з таких категорій:

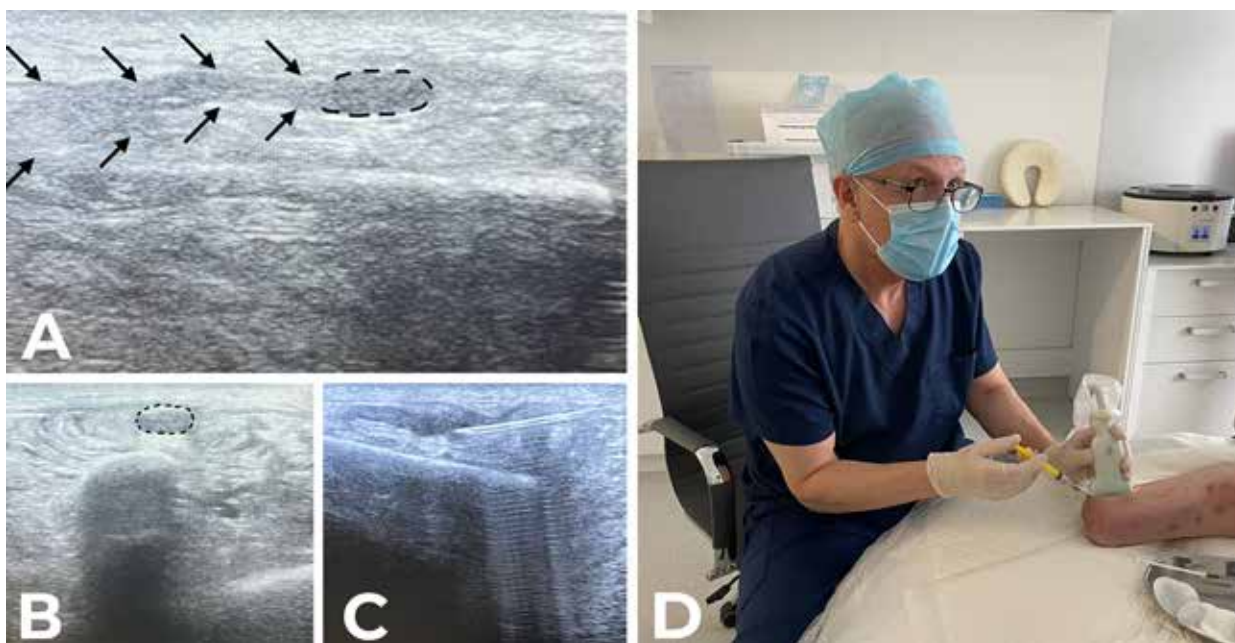


Рис. 3. Ін'єкція 50 ОД інкоботулотоксину в неврому поверхневого малогомілкового нерва. А – ультразвукове дослідження поздовжньої осі нерва. Стрілки позначають нерв, пунктирна лінія позначає неврому. В – ультразвукове дослідження невромі кукси в поперечній проєкції. Пунктирною лінією окреслено гіпоехогенну тінь невромі. С, D – внутрішньоневромна ін'єкція під ультразвуковим контролем.

Сенсорні: ознаки гіпералгезії (до уколу шпилькою) та/або алодії (від легкого дотику та/або глибокого соматичного тиску та/або руху суглобів).

Вазомоторні: наявність температурної асиметрії та/або зміни кольору шкіри та/або його асиметрії.

Судомоторні/набряк: наявність набряку та/або зміни потовиділення та/або асиметрії потовиділення.

Рухові/трофічні: наявність зменшення обсягу рухів та/або рухової дисфункції (слабкість, тремор, дистонія) та/або трофічних змін (волосся, нігтів, шкіри).

4. Немає іншого діагнозу, який би краще пояснював ознаки та симптоми.

Незважаючи на запропоновані підходи до лікування КРБС, це захворювання залишається складним для лікування, а прогноз часто є малооптимістичним. Рекомендовані такі методи лікування, як кінезіотерапія, фізична терапія, фармакологічне лікування, зокрема призначення пероральних кортикостероїдів, інфузії кетаміну, блокади структур симпатичної нервової системи, у невеликих випадках – електрична стимуляція спинного мозку [81, 82, 83].

Пошук у базі даних PubMed за ключовими словами “complex regional pain syndrome and botulinum toxin” виявив посилання на 63 джерела, із них 4 – це результати клінічних випробувань, 3 – рандомізовані клінічні випробування, 1 – метааналіз, 2 – систематичні огляди, 26 – огляд літератури, в яких згадуються КРБС і ботулінотерапія.

Серед знайдених джерел є багато повідомлень про клінічні випадки успішного застосування БНТ-А у пацієнтів із КРБС.

У публікації Bellon та співавт. описано випадок КРБС-1, що розвинувся через 3 роки після травматичного підвиху надплечово-ключичного суглоба з подальшою операцією [82]. Пацієнтку турбував постійний біль, пов'язаний із гіперестезією, еритемою, підвищенням температури шкіри та потовиділення, зниженням обсягу рухів у плечовому суглобі, які не реагували на консервативну терапію та реабілітаційні заходи. Поліпшення настало після внутрішньосуглобового введення 100 ОД інкоботулотоксину в плечовий суглоб.

Sáenz та співавт. повідомили про пацієнта, в якого через 1 міс після операції на серці розвинулися спастичність великих грудних м'язів, біль і обмеження рухів у плечових суглобах, що було розцінено як вияв КРБС-1 [84]. Стан не реагував на засоби реабілітації та медикаментозну терапію, але значно поліпшився після ін'єкцій 50 ОД БНТ-А у правий великий грудний м'яз і 75 ОД – у лівий, розподілених з кожного боку на 5 місць введення. Fallatah для лікування тяжкого КРБС-1, який розвинувся в руці 34-річної пацієнтки без видимої причини, використав міждрабинчасту блокаду плечового сплетення [85]. Після часткового повернення болю в шиї через 2 тиж додатково було введено 100 ОД БНТ-А у тригерні точки трапецієподібного м'яза, що сприяло повному регресу скарг.

Tomback та співавт. спостерігали випадок КРБС-1 у 53-річної пацієнтки, який розвинувся після перелому променевої кістки та характеризувався тяжкою алодією, набряком і вегетативними порушеннями, що призвело до контрактури кисті [86]. Після ін'єкцій БНТ-А у м'язи кисті (10 місць введення) зареєстрували значний регрес симптоматики з поліпшенням обсягу рухів і сили хвату. Подібні результати отримано в 4 пацієнтів із дистонією кисті («стиснутий кулак»), пов'язаною з КРБС [87]. Цим пацієнтам виконували

ін'єкції аботулотоксину в м'язи (поверхневий і глибокий згиначі пальців, променевий та ліктьовий згиначі зап'ястка, довгий і короткий згиначі великого пальця, привідний м'яз великого пальця, червоподібні м'язи). М'язи-мішені та дози БНТ-А визначали залежно від конкретної клінічної ситуації (наведені в публікації).

Safarpour та Jabbari описали два випадки КРБС-1 із формуванням тригерних точок м'язів і больовим синдромом у проксимальних відділах руки, плечового поясу та шиї після операції з приводу синдрому зап'ясткового каналу (перший випадок) і травми передпліччя внаслідок стиснення дверима автобуса (другий випадок) [88]. В обох випадках КРБС був резистентним до медикаментозного лікування. Клініка захворювання регресувала після ін'єкцій БНТ-А у тригерні точки. У першому випадку препарат вводили в 10 точок трапецієподібного та ромбоподібного м'язів, м'яза-підймача лопатки та поверхневого згинача пальців, у другому – у 12 тригерних точок трапецієподібного, ромбоподібного та ремінного м'яза голови. Доза БНТ-А на одну тригерну точку становила 20 ОД.

Пластичні хірурги [89] повідомили про випадок КРБС-2 після операції з приводу травматичного розтрощення дистальної фаланги 3-го пальця кисті. Через 45 днів після втручання в пацієнта розвинулися тяжка алодія, гіперестезія та обмеження рухів. Медикаментозне лікування було безуспішним. Симптоматика регресувала після підшкірних ін'єкцій в основі пальця 10 ОД онаботулотоксину, розподілених на 5 місць введення. Birthi та співавт. представили випадок успішного лікування КРБС-1 верхньої кінцівки, який розвинувся в медичній сестри після підняття тяжкого пацієнта і впродовж 11 років не піддавався лікуванню [90]. Полегшення відзначено після підшкірних ін'єкцій 100 ОД БНТ-А (20 місць введення по 5 ОД на тильній поверхні кисті, проксимальних і дистальних фалангах пальців).

Kharkar та співавт. провели ретроспективний аналіз 37 історій хвороби пацієнтів з явищами спазмів/дистонії м'язів шиї та/або поясу верхньої кінцівки внаслідок КРБС [91]. БНТ-А вводили внутрішньом'язово під електроміографічним контролем у дозі 10–20 ОД на одне місце введення. Загальна доза в одного пацієнта становила 100 ОД. Через 4 тиж після ін'єкцій, оцінюючи біль за критерієм Farrar (зменшення болю на ≥ 2 балів із 10), 36 із 37 пацієнтів (97%) відзначили значне полегшення місцевого болю.

У декількох невеликих дослідженнях оцінювали можливість подовження ефекту блокад симпатичного стовбура при КРБС нижніх кінцівок за допомогою введення БНТ. Пропозиція такого лікування ґрунтувалася на тому, що прегангліонарні симпатичні нерви є холінергічними, а БНТ, як відомо, блокує вивільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину. Carroll та співавт. у серії з 9 пацієнтів показали, що рентген-контрольована ін'єкція 75 ОД БНТ-А на рівні передньолатерального краю хребця L2 збільшувала тривалість знеболювання порівняно з ін'єкціями бупівакаїну в середньому з 10 до 71 дня [92]. Lee та співавт., порівнявши результати ін'єкцій із використанням БНТ-А (5 пацієнтів) та БНТ-B (13 пацієнтів), дійшли висновку про тривалішу дію останнього [93]. Схожий успішний результат ін'єкції 5000 ОД БНТ-B на рівні хребця L3 спостерігали Choi та співавт. у двох випадках КРБС нижньої кінцівки [94]. Найбільше дослідження ефективності симпатичної хемоденервації на рівнях L2 та L3, яке було

рандомізованим подвійним сліпим контрольованим, проведене з участю 48 пацієнтів [95]. Основна група отримувала ін'єкцію 8 мл суміші 0,25% бупівакаїну та 75 ОД БНТ-А (препарат «Nabota», Республіка Корея). Автори відзначили значне зниження інтенсивності болю та відновлення температури шкіри стопи, які зберігалися через 3 міс після процедури.

Almeida та співавт. провели систематичний огляд наявних публікацій і дійшли висновку, що БНТ є перспективним засобом для знеболювання при КРБС, особливо в разі застосування додатково до поперекових симпатичних блокад. Мала кількість досліджень і невеликі розміри вибірок не дають змоги зробити такі висновки щодо місцевого застосування БНТ, зокрема щодо внутрішньошкірних та підшкірних ін'єкцій, хоча попередні результати свідчать про їхній потенційний позитивний ефект. Це зумовлює необхідність проведення подальших рандомізованих клінічних випробувань.

Рекомендації. Повідомлення про можливості БНТ для лікування КРБС характеризуються невеликою кількістю спостережень і різноманітністю запропонованих підходів (внутрішньошкірні та підшкірні ін'єкції, внутрішньом'язове й внутрішньосуглобове введення, хемоденервація структур симпатичної нервової системи), але вони засвідчують можливість позитивного результату лікування у випадках, резистентних до традиційних і поширених методів. Автори публікацій наголошують також на безпечності ін'єкцій БНТ-А та відсутності серйозних побічних реакцій. Це узгоджується зі спостереженням авторів Консенсусу (В.В. Білошицький, позитивний ефект підшкірних ін'єкцій). На нашу думку, у тяжких випадках КРБС вибір ботулінотерапії є виправданим як лікування off-label. Очікувані результати і доказова база мають бути пояснені пацієнтам або їхнім законним представникам, про що вони мають повідомити в інформованій згоді. При виборі техніки введення (внутрішньошкірні та/або підшкірні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції тощо) слід урахувати особливості клінічної картини (наявність шкірної алодинії, тригерних точок, дистонії м'язів тощо). Для розрахунку дози препарату БНТ-А можна використати наведені літературні дані або рекомендації з лікування інших видів нейропатичного болю.

Синдром грушоподібного м'яза

Синдром грушоподібного м'яза належить до компресійних нейропатій. Його характерними виявами є біль, оніміння, парестезії та слабкість м'язів у ділянці іннервації сідничного нерва. Клініка синдрому грушоподібного м'яза виникає внаслідок компресії нерва в місці його проходження крізь велику сідничу вирізку. Головною функцією грушоподібного м'яза є зовнішня ротація стегна, при протилежному русі (внутрішній ротації) сухожильок м'яза та його м'язове черевце можуть здавлювати нерв. Тривала компресія, а також спазм або гіпертрофія грушоподібного м'яза можуть призводити до клініки защемлення (entrapment) нерва. Цей стан характеризується симптомами ішіасу. На його частку припадає 6–8% випадків. Типовою скаргою при синдромі грушоподібного м'яза є переважно інтенсивний односторонній біль у сідниці, що може віддавати вздовж нижньої кінцівки до стопи і підсилюватися при тривалому сидінні. У пацієнтів може змінюватися хода, що спричиняє біль у спині, крижово-клубовій ділянці та стегні, ускладнюючи діагностику причини

больового синдрому. При обстеженні пацієнта виявляють обмеження підйому випрямленої ноги (симптом Ласега), болючість при пальпації в ділянці сідничої вирізки та позитивні результати провокативних тестів (тести Freiburg, Pace, згинання-приведення-внутрішньої ротації стегна тощо). Ці тести підвищують напруження грушоподібного м'яза та відтворюють біль у ньому. До інструментальних методів дослідження, які можуть допомогти в діагностиці цього стану, належать електронейроміографія, що дає змогу провести диференційну діагностику з поперековою радикулопатією, та магнітно-резонансна томографія, яка може виявити гіпертрофію або атрофію грушоподібного м'яза, розщеплення або сплюснення сідничного нерва, пригнічення або підсилення сигналу від нерва в сідничій вирізці. Методами лікування недуги є фізична терапія, призначення анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів, ін'єкції місцевих анестетиків і стероїдів, ботулінічного токсину та в найскладніших випадках – хірургічні втручання. Ін'єкції місцевих анестетиків можуть відігравати як діагностичну, так і лікувальну роль [96, 97].

Пошук у базі даних PubMed за ключовими словами "piriformis syndrome and botulinum toxin" виявив посилання на 56 джерел, із них 10 – це результати клінічних випробувань, 3 – результати рандомізованих клінічних випробувань, 26 – огляд літератури, 1 – метааналіз, 4 – систематичні огляди.

У пілотному подвійному сліпому односторонньому перехресному дослідженні 9 пацієнток отримували ін'єкцію 100 ОД БНТ-А у грушоподібний м'яз під комбінованим рентгенівським і електроміографічним контролем. Порівняно з ін'єкціями фізіологічного розчину внутрішньом'язове введення БНТ-А сприяло суттєвому зменшенню інтенсивності болю, дистресу, спазму та перешкоджання активності [98].

У відкритому проспективному дослідженні, проведеному за участі 20 пацієнтів із резистентним до загальноприйнятого лікування синдромом грушоподібного м'яза, проводили внутрішньом'язове введення 150 ОД аботулотоксину під комп'ютерно-томографічним контролем. Таке лікування значно полегшувало біль (за даними числової рейтингової шкали) і поліпшувало якість життя (за шкалою SF-36) пацієнтів [99].

У рандомізоване порівняльне дослідження було залучено 40 пацієнтів із міофасціальним больовим синдромом грушоподібного, клубово-поперекового або переднього драбинчастого м'язів [100]. Ефективність ін'єкцій БНТ-А (онаботулотоксин) порівнювали з результатами внутрішньом'язового введення метилпреднізолону. У грушоподібний м'яз онаботулотоксин вводили в дозі 100 ОД з використанням комп'ютерно-томографічної навігації. Через 30 днів після ін'єкції з наступною фізичною терапією виразність болю значно зменшилася порівняно з вихідним рівнем в обох групах лікування. Проте через 60 днів після ін'єкції показник інтенсивності болю у пацієнтів, які отримували БНТ-А, був статистично значно нижчим, ніж у пацієнтів, які отримували стероїди, що свідчить про більшу ефективність ботулінотерапії порівняно з традиційним лікуванням.

До найбільших досліджень ефективності БНТ-А при синдромі грушоподібного м'яза належить відкрите проспективне клінічне випробування з участю 250 пацієнтів [96]. У цьому дослідженні пацієнти отримували міорелаксанти, масаж, фізичну терапію та навчалися фізичним технікам самореабілітації. У половині

випадків за відсутності відповіді на таке лікування додатково виконували ін'єкції онаботулотоксину в грушоподібний м'яз у дозі 50–100 ОД, що дало змогу досягти позитивного результату реабілітації. Препарат вводили під електроміографічним контролем одноразово або двічі через 3 міс.

Ще 2011 р. доказовість публікацій із результатами лікування синдрому грушоподібного м'яза за допомогою БНТ-А відповідала рівню В, тобто терапія є ймовірно ефективною та рекомендованою [101].

З детальною характеристикою інших досліджень ефективності БНТ-А при синдромі грушоподібного м'яза [102, 103, 104] можна ознайомитись у систематичному огляді та метааналізі [105], опублікованому 2022 р. Для цього метааналізу, який оцінював ефективність ботулінічного токсину, місцевих анестетиків і кортикостероїдів у пацієнтів із синдромом грушоподібного м'яза, було відібрано результати 16 клінічних випробувань, оприлюднених до квітня 2021 р., з них 12 було використано для кількісного синтезу даних. На матеріалі найбільшої вибірки пацієнтів автори показали, що в осіб із синдромом грушоподібного м'яза задовільне зменшення болю можна досягти за допомогою ін'єкційної терапії БНТ-А, яка не поступається традиційному лікуванню – ін'єкціям місцевих анестетиків та кортикостероїдів, які вводять разом або окремо.

Рекомендації. Результати досліджень свідчать, що ін'єкції БНТ-А є ефективним методом лікування больового синдрому при такій компресійній нейропатії сидничого нерва, як синдром грушоподібного м'яза. Дози БНТ-А в наведених публікаціях становили від 50 до 200 ОД препарату (дозування інкоботулотоксину та онаботулотоксину), зазвичай становлячи 100 ОД на один м'яз.

З огляду на глибину розташування грушоподібного м'яза, його ін'єкції є технічно складними та потребують ефективної навігації. У знайдених нами і процитованих дослідженнях БНТ-А вводили в грушоподібний м'яз під ультразвуковим, електроміографічним, рентгенівським та комп'ютерно-томографічним контролем. Останні два методи передбачали застосування рентген-контрастних речовин. Іноді електроміографію використовували як метод додаткового контролю внутрішньом'язового розташування голки після її встановлення за допомогою іншого методу навігації. Деякі з авторів Консенсусу мають досвід ін'єкцій грушоподібного м'яза з використанням ультразвукової навігації (Д.В. Дмитрієв, Н.Т. Сегін, А.В. Філіпський) або рентгенівського (Д.В. Дмитрієв, М.В. Білошицька, В.В. Білошицький) та комп'ютерно-томографічного контролю (М.В. Білошицька, В.В. Білошицький). З огляду на іноді складну діагностику синдрому грушоподібного м'яза та високу вартість препаратів БНТ-А доцільним є попереднє виконання діагностичних ін'єкцій місцевих анестетиків. Такі процедури мають виконувати підготовлені лікарі.

Потилична невралгія

Згідно з визначенням Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду (ICHD-3) потилична невралгія – це односторонній або двобічний нападopodobний, прострільний або колючий біль у задній частині скальпа, ділянках іннервації великого, малого та/або третього потиличного нервів, який іноді супроводжується зниженням чутливості або дизестезією в

ураженій ділянці та зазвичай пов'язаний із болючістю над залученим нервом(ами) [106].

Біль при потиличній невралгії має щонайменше дві з трьох характеристик: 1) повторюється у вигляді нападів тривалістю від кількох секунд до хвилин, 2) є тяжким за інтенсивністю, 3) описується як прострільний, колючий або гострий. Також біль супроводжується дизестезією та/або алодинією, які виявляються під час стимуляції шкіри голови та/або волосся невольними подразниками, та однією або обома з двох ознак: 1) болючість над ураженими гілками нерва, 2) наявність тригерних точок у місці виходу великого потиличного нерва або ділянці іннервації корінця C2. Важливим діагностичним критерієм потиличної невралгії є тимчасове зменшення болю в результаті блокади ураженого нерва(ів) місцевим анестетиком.

У ICHD-3 зазначено, що біль при потиличній невралгії може поширюватися до лобової та очноямкової ділянки через тригеміно-цервікальні міжнейронні зв'язки в спінальному ядрі трійчастого нерва. Також потиличну невралгію слід відрізнити від потиличної іррадіації болю, що походить від атланта-осьового чи верхніх дуговідросткових (фасеткових) суглобів шиї (цервікогенний головний біль) або від болісних тригерних точок у м'язах шиї чи місцях їх прикріплення (ентезах).

Потилична невралгія частіше виникає в жінок і пов'язана переважно з депресивно-тривожним синдромом. Набуваючи хронічного характеру, недуга виснажує пацієнтів, іноді робить неїздатними, значно погіршує якість життя та може не піддаватися медикаментозному лікуванню. Тому пошук ефективних методів лікування хронічної потиличної невралгії є актуальним. Повідомляється про застосування широкого арсеналу засобів (нестероїдні протизапальні препарати, трициклічні антидепресанти, протиепілептичні препарати), ін'єкційну терапію з використанням анестетиків і кортикостероїдів, нейрохірургічну резекцію, таку як ризотомія на рівні C1-C3, декомпресію вузла дорсального корінця C2 шляхом розтину атланта-осьової зв'язки та електричну стимуляцію потиличних нервів за допомогою хірургічної імплантації електродів [107, 108].

Пошук у базі даних PubMed за ключовими словами "occipital neuralgia and botulinum toxin" виявив посилання на 29 джерел, із них більшість становлять огляди літератури, в яких згадується лікування нейропатичного болю за допомогою ботулотоксину.

У серії з 6 випадків проаналізовано вплив ін'єкцій онаботулотоксину на перебіг потиличної невралгії, яка не піддавалася консервативному та інтервенційному лікуванню (антидепресанти, габапентиніди, опіоїди та традиційні блокади потиличних нервів) у середньому впродовж 42 міс. Локалізацію великих потиличних нервів визначали за допомогою електричної стимуляції та вводили 50 ОД онаботулотоксину периневрально (100 ОД при двобічних ін'єкціях). У 5 із 6 пацієнтів спостерігали значне зниження виразності болю за ВАШ та поліпшення показників функціональної спроможності, які зберігалися в середньому 16 тиж [109].

Taylor та співавт. виконали ін'єкції БНТ-А (онаботулотоксин) у 6 пацієнтів із хронічною потиличною невралгією. Препарат вводили в дозі 50 ОД з одного боку (100 ОД при двобічних болях) у м'які тканини на рівні верхньої каркової лінії в ділянці проходження великого й малого потиличного нервів. Упродовж

12-тижневого спостереження виявлено значне зменшення гострого та прострільного болю з несуттєвим впливом на біль, який характеризувався пацієнтами як тупий або ниючий.

Finiels та Batifol проаналізували досвід лікування 111 пацієнтів із потиличною невралгією, підтвердженою за допомогою діагностичних ін'єкцій місцевих анестетиків [107]. Учасникам дослідження виконували радіочастотну денатурацію нервів ($n=78$), ін'єкції БНТ-А ($n=37$) або імплантацію нейростимулятора ($n=5$). У декількох випадках проведено різні процедури. Онаботулотоксин вводили за допомогою глибоких підшкірних ін'єкцій, починаючи від зони походження нерва і далі вздовж шляху іррадіації болю, з відстанню між місцями ін'єкцій 1,0–1,5 см. Місця ін'єкцій сягали лобового та/або шийних м'язів, якщо вони були спазмованими і містили тригерні точки. У такий спосіб у трапецієподібний м'яз вводили 50–100 ОД препарату, у ремінний – 50–80 ОД. Ін'єкції були однобічними або двобічними залежно від клінічної картини невралгії, а сумарні дози онаботулотоксину становили від 50 до 300 ОД, у середньому – 145 ОД. Результати ботулінотерапії через 6 міс оцінено як відмінні або дуже добрі в 80% пацієнтів, що було порівнянним із результатами хірургічного лікування.

У подвійному сліпому рандомізованому контрольному дослідженні порівнювали ефективність ін'єкцій БНТ-А ($n=27$) і місцевого анестетика бупівакаїна ($n=27$) при хронічному болю в потиличній ділянці. У випробуванні взяли участь особи з первинним головним болем, зокрема головним болем напруги, мігренню, новим щоденним персистивним головним болем та кластерним головним болем. 50 ОД онаботулотоксину вводили під ультразвуковою навігацією периневрально в місці проходження великого потиличного нерва над нижнім косим м'язом голови. Зниження інтенсивності болю за ВАШ та поліпшення задоволеності пацієнта за шкалою Likert через 4, 8 та 24 тиж після ін'єкції були статистично значущо вищими в групі БНТ-А, що засвідчило спроможність ботулінотерапії забезпечувати короткотермінове та довготермінове знеболювання в пацієнтів із хронічним болем у потиличній ділянці [110].

У дослідження Kim та співавт. [111] було залучено 8 пацієнтів із хронічною потиличною невралгією, резистентною до консервативного лікування. Ін'єкції БНТ-А (Botulax) виконували підшкірно в потиличній ділянці навколо проєкції великого потиличного нерва (за анатомічними орієнтирами, описаними в публікації [110]). Доза препарату становила 20 ОД (4 місця введення по 5 ОД). Через 2 тиж після ін'єкцій зафіксовано полегшення болю за ВАШ, яке поступово прогресувало впродовж 12-тижневого періоду спостереження.

Marcolla та співавт. оцінювали ефективність ін'єкцій БНТ-А у 29 пацієнтів із діагностованою невралгією великих потиличних нервів. Доза препарату становила $18,66 \pm 6,44$ ОД на один нерв або $35,96 \pm 12,89$ ОД на пацієнта [112]. Через 12 тиж після ін'єкцій спостерігали зменшення як інтенсивності болю, так і кількості днів із болем на місяць. У 6 учасників випробування біль був відсутнім. Автори дійшли висновку, що ботулінотерапія є ефективною лікувальною альтернативою для пацієнтів із рефрактерною невралгією великих потиличних нервів.

У всіх наведених публікаціях відзначено безпечність ін'єкцій ботулінічного токсину й відсутність побічних явищ.

Рекомендації. Досвід авторів Консенсусу узгоджується з висновками наведених публікацій. Лікування потиличної невралгії, як і випадків первинних головних болів потиличної локалізації, може становити виклик і потребувати пошуку ефективних методів лікування. Ботулінотерапію можна обговорювати як засіб терапії у випадках, які резистентні до традиційного лікування, або якщо тривалість лікувального ефекту не задовольняє пацієнта. За нашими спостереженнями, периневральні ін'єкції 20 ОД в астенічної особи (Н.Т. Серін), 30 ОД (А.В. Філіпський) або 50 ОД (В.В. Білошицький) інкоботулотоксину (при введенні з обох боків доза вдвічі більша) у місці проходження великого потиличного нерва між нижнім косим та півостовим м'язами голови, виконані під ультразвуковим контролем, можуть спричинити кількомісячне зниження інтенсивності болю в пацієнтів із тяжкою потиличною невралгією. З огляду на те, що потилична невралгія може бути зумовлена компресією (entrapment) великого, малого та третього потиличного нервів, вибору мішені для ін'єкцій сприятимуть врахування клінічних даних (походження та зона поширення болю, болючість при пальпації в проєкції поверхнево розташованих ділянок нервів, наявність тригерних точок) і проведення попередніх діагностичних ін'єкцій місцевих анестетиків (блокад).

Наслідки травми спинного мозку

Поширеність хронічного болю внаслідок травми спинного мозку в середньому становить 65%. Нейропатичний біль, що виникає в результаті такої травми, характеризується високою інтенсивністю, часто є резистентним до лікування та може супроводжуватися розладами чутливості: гіпестезією, анестезією, алодинією, гіпералгезією [113].

Є кілька повідомлень про клінічні випадки лікування двох [114] та одного [115] пацієнтів, що описують поліпшення оцінки за ВАШ нейропатичного больового синдрому й алодинії внаслідок травми спинного мозку після введення БНТ-А у дозі від 80 до 200 ОД. У 8-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з паралельними групами за участю 40 пацієнтів із хронічним нейропатичним болем унаслідок травми спинного мозку [116] розведення ботулотоксину виконували з розрахунку 4 мл фізіологічного розчину на 200 ОД БНТ-А. Препарат вводили підшкірно в шаховому порядку з мінімальною відстанню 1 см між місцями ін'єкцій у попередньо визначену ділянку з найсильнішим болем. Загальна площа ін'єкцій становила не більше ніж 20% від загальної площі поверхні тіла. Пацієнт отримував 40 ін'єкцій по 5 ОД БНТ-А. У групі плацебо в такий самий спосіб вводили фізіологічний розчин. Через 4 та 8 тиж після ін'єкцій відповідно 55 і 45% учасників групи БНТ-А повідомили про полегшення болю на 20% або більше та 15 і 10% респондентів групи плацебо. Зменшення інтенсивності болю не супроводжувалося порушенням рухової та сенсорної функцій. Автори дійшли висновку, що ін'єкції БНТ-А можуть зменшити хронічний нейропатичний біль у пацієнтів із травмою спинного мозку, який не піддається медикаментозному лікуванню.

Власний досвід авторів Консенсусу (М.В. Білошицька, В.В. Білошицький) свідчить про те, що ботулінотерапія в пацієнтів із бойовою травмою спинного мозку може спричинити суттєве зменшення (на $\geq 50\%$ за ВАШ) пекучого нейропатичного болю.

Ін'єкції БНТ-А є ефективними на тлі алодинії та гіпералгезії в потерпілих без значних порушень чутливості (анестезії). БНТ-А (інкоботулотоксин) вводили підшкірно в шаховому порядку в кількості близько 2,5 ОД/см². Загальна доза введеного препарату варіювала від 100 до 200 ОД БНТ-А залежно від площі ділянки з пекучим болем. Доза на одне місце введення становила 2,5 ОД. Розведення ботулотоксину виконували в пропорції 2 мл на кожні 100 ОД БНТ-А. Тривалість ефекту в середньому становила 10–12 тиж.

Рекомендації. У пацієнтів із наслідками травми спинного мозку за наявності локалізованої ділянки нейропатичного болю та відсутності значних порушень чутливості (анестезії) можна рекомендувати ін'єкції БНТ-А в ділянки найінтенсивнішого нейропатичного болю. Загальна доза БНТ-А залежить від площі такої ділянки та становить у середньому 100–200 ОД. БНТ-А слід вводити внутрішньоскірно або підшкірно в шаховому порядку й розводити в пропорції 2 мл фізіологічного розчину на кожні 100 ОД БНТ-А (**Рис. 4**).



Рис. 4. Ін'єкції інкоботулотоксину пацієнтові з нейропатичним больовим синдромом внаслідок вогнепального прониклого хребтено-спинномозкового поранення з порушенням провідності спинного мозку. А, В – виконуються внутрішньоскірні ін'єкції в ділянці пекучого нейропатичного болю з алодинією та гіпералгезією в дерматомі Th9-Th11 ліворуч. 40 місць введення по 5 ОД інкоботулотоксину, загальна доза складає 200 ОД препарату. С – папули після внутрішньоскірного введення БНТ-А. Після процедури відзначено повний регрес болю, алодинії та гіпералгезії протягом тижня. Тривалість лікувального ефекту – близько 3 місяців.

Післяінсультний біль

Центральний біль є складним синдромом, який виникає внаслідок пошкоджень ЦНС, таких як інсульти, травми головного та спинного мозку, розсіяний склероз, пухлини, наслідки хірургічних втручань тощо. За даними досліджень, провідною причиною центрального болю є інсульти головного й спинного мозку (ішемічні та геморагічні).

Післяінсультний біль є гетерогенним клінічним феноменом, що вражає від 10 до 70% пацієнтів із порушеннями мозкового кровообігу. Під ним розуміють центральний післяінсультний біль (ЦПІБ), біль, пов'язаний зі спастичністю, м'язово-скелетний біль, комплексний регіонарний больовий синдром, післяінсультний головний біль [117].

Центральний післяінсультний біль виникає внаслідок пошкодження структур ЦНС, які відповідають за обробку больових сигналів, таких як спіноталамічні шляхи, таламус і екстратамічні структури (стовбур, кора головного мозку). Через негативний вплив на якість життя та реабілітацію біль є важливим симптомом, на який слід звертати увагу в пацієнтів після інсульту. Мінімальна поширеність доведеного або ймовірного ЦПІБ у популяції пацієнтів з інсультом становить 7,3%, ЦПІБ-подібної дизестезії – 8,6% [118]. Зазвичай ЦПІБ виникає впродовж 1-2 міс після інсульту в половині тіла [119].

Центральний післяінсультний біль розглядають у складі центрального нейропатичного больового синдрому на тлі відносно помірних рухових порушень. Характерною ознакою ЦПІБ є хронічні больові відчуття з нейропатичним компонентом, які важко піддаються традиційним методам лікування (фармакотерапія, фізіотерапія та інвазивні втручання). Проблема становлять біль при спастичній післяінсультній дистонії та післяінсультний біль у плечі. Отже, патофізіологія болю в пацієнтів, які перенесли інсульт, є складною. До неї належать як нейропатичні, так і ноцицептивні механізми. Хоча ЦПІБ вважається центральним феноменом, периферична сенситизація також може відігравати роль, особливо через наявність супутньої спастичності м'язів та/або дистонічних порушень [120, 121]. З огляду на тісний патофізіологічний та клінічний зв'язок між цими післяінсультними больовими розладами, а також часто єдині лікувальні підходи, їх важко та недоцільно відокремлювати при обґрунтуванні терапевтичних стратегій.

Ми провели огляд літературних джерел, використовуючи базу даних PubMed. Пошук у базі даних PubMed (2008–грудень 2024) виконували за ключовими словами «botulinum toxin A», «central post-stroke pain», «post-stroke pain», «post-stroke shoulder pain», «thalamic post-stroke pain». Загалом проаналізовано 13 джерел (огляди, рандомізовані контрольовані дослідження, обсерваційні дослідження). Через обмежену кількість досліджень в огляд залучили клінічні випадки.

Кілька публікацій продемонстрували, що ін'єкції БНТ можуть знижувати інтенсивність ЦПІБ, який поєднується зі спастичністю. Samoes-Barbosa та Neves презентували серію з двох клінічних випадків, що продемонструвала знеболювальний ефект БНТ-А у двох пацієнтів із ЦПІБ. Обидва пацієнтів мали поєднання спастичного гемипарезу та нейропатичного болю (механічної алодинії) половини тіла. БНТ-А вводили в спастичні м'язи під електроміографічним

контролем: у першому випадку – аботулотоксин у великий грудний м'яз (50 ОД), підлопатковий м'яз (50 ОД), круглий м'яз-привертач (25 ОД), променевий м'яз-згинач зап'ястка (25 ОД), ліктьовий м'яз-згинач зап'ястка (25 ОД); у другому випадку – інкоботулотоксин у двоголовий м'яз плеча (100 ОД), плечо-променевий м'яз (50 ОД), поверхневий м'яз-згинач пальців (50 ОД), глибокий м'яз-згинач пальців (50 ОД), литковий м'яз (присередня головка – 50 ОД, бічна головка – 50 ОД) і довгий м'яз-згинач пальців (50 ОД). Ін'єкції БНТ-А сприяли зниженню тону м'язів та інтенсивності механічної алодинії впродовж 3-місячного спостереження. Через 3 міс першій пацієнтці виконано повторні ін'єкції аботулотоксину в більших дозах із приводу спастичності, що повернулася: у великий грудний м'яз (200 ОД), підлопатковий м'яз (100 ОД), найширший м'яз спини (200 ОД), променевий м'яз-згинач зап'ястка (100 ОД), ліктьовий м'яз-згинач зап'ястка (100 ОД), поверхневий м'яз-згинач пальців (100 ОД), глибокий м'яз-згинач пальців (100 ОД), привідний м'яз великого пальця (30 ОД), довгий м'яз-згинач великого пальця (30 ОД). У подальшому спостерігали збереження анагетичного ефекту [122].

Shippen та співавт. вводили БНТ-А пацієнтам, що мали поєднання спастичності згиначів ліктьового суглоба та ЦПІБ. Пацієнти отримували ін'єкції онаботулотоксину в двоголовий м'яз плеча (100 ОД), плечовий м'яз (75 ОД) та плечо-променевий м'яз (25 ОД). Дослідники зареєстрували зменшення інтенсивності болю на другий день, спастичності – через тиждень після введення препарату [123].

Wissel та співавт. (2016) провели багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження впливу БНТ-А (онаботулотоксин) на післяінсультний біль. Пацієнти ($n = 273$) були рандомізовані для 22–34-тижневого лікування ін'єкціями онаботулотоксину А + стандартне лікування або ін'єкціями плацебо + стандартне лікування. Онаботулотоксин вводили в спастичні м'язи. Вибір м'язів і дозування БНТ-А визначали на підставі клінічних показань у пацієнта. На 12-й тиждень зменшення болю на $\geq 30\%$ і $\geq 50\%$ порівняно з початковим рівнем досягла більша частина пацієнтів при застосуванні БНТ-А, ніж при використанні плацебо. Після 12-го тижня за потреби виконували повторні ін'єкції. Зменшення болю зберігалося до 52-го тижня [124].

Vázquez Doce та співавт. у проспективному багатоцентровому постмаркетинговому обсерваційному випробуванні довели доцільність внутрішньом'язового введення БНТ-А для лікування післяінсультного болю, пов'язаного зі спастичністю нижніх кінцівок. Так, 180 пацієнтів отримували БНТ-А принаймні одноразово. Середнє значення інтенсивності болю (за шкалою числової оцінки 0-10) знизилося на 50% – з 4,9 до 2,5 ($p < 0,0001$), що, на думку авторів, є додатковою перевагою в лікуванні пацієнтів із післяінсультною спастичністю нижніх кінцівок [125].

Trompetto та співавт. повідомили результати обсерваційного дослідження болю в 41 пацієнта з інсультом і спастичною дистонією верхніх кінцівок. Лікування проводили за допомогою інкоботулотоксину, який вводили в м'язи під ультразвуковим контролем для зменшення гіпертону м'язів, а також для можливого впливу на біль. Таргетні м'язи й дози

токсину визначали окремо для кожного пацієнта відповідно до клінічної картини. Оцінку інтенсивності болю проводили в стані спокою та під час визначення м'язового тону за допомогою числової шкали (0–10). Виявлення нейропатичного компонента болю виконували за допомогою шкали DN4. Усіх пацієнтів оцінювали безпосередньо перед лікуванням і через 1 міс після ін'єкцій інкоботулотоксину. Автори виявили, що лікування БНТ-А зменшувало як спастичну дистонію, так і біль у всіх суглобах, крім плечового [126].

Суперечливі результати були повідомлені в інших дослідженнях [127, 128, 129] щодо можливої ролі БНТ-А у лікуванні післяінсультної спастичності, асоційованої з болем у плечі. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження [127] оцінювало ефективність ін'єкцій БНТ-А у пацієнтів після інсульту з болем у плечі та спастичністю м'язів-аддукторів і внутрішніх ротаторів плеча. Учасників рандомізували на групи, які отримували або онаботулотоксин А (140–200 ОД) у великий грудний м'яз (з ін'єкціями або без них у великий круглий м'яз), або плацебо (фізіологічний розчин). Виявлене зниження болю при введенні БНТ-А не перевищувало ефекту від плацебо. Pinho та співавт. [128] провели національне онлайн-опитування серед лікарів фізичної та реабілітаційної медицини з метою визначення сучасної клінічної практики застосування в Португалії ін'єкцій БНТ-А у м'язи плечового поясу для лікування спастичності плеча. Зменшення болю виявилось другою за значущістю метою лікування після покращення пасивних рухів. Загальне враження щодо терапевтичної ефективності оцінювалося як «дуже добре» у 30,30% випадків, «добре» — у 60,61%, і «помірно» — у 9,09%. Жоден з учасників не оцінив ефективність лікування як «незадовільну». З огляду на суперечливість наведених результатів, остаточний висновок із цього питання наразі зробити неможливо.

Рекомендації. Наведені літературні дані продемонстрували позитивний вплив БНТ-А на ЦПІБ, пов'язаний зі спастичністю. На тлі лікування спастичності за допомогою БНТ-А у пацієнтів спостерігали зменшення виразності симптомів гіперчутливості й алодинії. Також БНТ-А може бути ефективним у лікуванні ЦПІБ у пацієнтів із післяінсультною спастичною дистонією м'язів. Однак його роль у терапії ізолюваного нейропатичного післяінсультного болю потребує подальшого вивчення за допомогою масштабних і високоякісних клінічних випробувань.

Синдром зап'ясткового каналу

Синдром зап'ясткового каналу є найпоширенішою компресійною нейропатією верхньої кінцівки, на частку якої припадає 90% від усіх нейропатій. Поширеність цієї недуги в загальній популяції оцінюють від 1 до 7%, у більшості досліджень – 5%. Жінки хворіють втричі частіше за чоловіків. У 73% випадків хвороба вражає обидві руки, хоча розвиток симптомів із двох боків може бути несинхронним. Цей синдром являє собою нейропатію серединного нерва, в основі патогенезу якої лежать компресія, натяг, ущемлення або подразнення нерва в зап'ястковому каналі кисті – анатомічному просторі, обмеженому кістками зап'ястка дорсально та фіброзним тримачем м'язів-згиначів спереду. Крім серединного нерва, в

каналі проходять дев'ять окремих сухожилків м'язів-згиначів. Будь-який чинник, що спричинює обмеження цього простору або збільшення тиску в ньому, може призвести до розвитку синдрому зап'ясткового каналу. У більшості випадків захворювання є ідіопатичним. До чинників ризику відносять вагітність, перевантаження руки або кисті, травми кисті, гіпотиреоз, ниркову недостатність, діабет, запальну артропатію або недостатньо вивчені генетичні особливості [130, 131, 132].

Характерними ознаками синдрому зап'ясткового каналу є біль і парестезії в зоні іннервації серединного нерва, яка охоплює долонну частину великого, вказівного та середнього пальців і радіальну половину безіменного пальця. При цьому шкірна чутливість над підвищенням великого пальця збережена. Пацієнти часто прокидаються від болю та трясуть руку, щоб полегшити стан. Це явище відоме як «симптом помаху» (flick sign), чутливість якого становить 93%, а специфічність 96%. Додатковими методами діагностики синдрому зап'ясткового каналу є деякі провокативні прийоми (тести Фалена, Тінеля), ультразвукове (збільшення поперечної площі нерва >9 мм²) та електрофізіологічні дослідження. Зниження нервової провідності має чутливість від 56 до 85% і специфічність від 94 до 99%. Результати можуть бути нормальними в третини пацієнтів, що мають легку форму захворювання. Методами лікування синдрому зап'ясткового каналу є призначення анальгетиків та нестероїдних протизапальних препаратів, ортезування, ін'єкції глюкокортикоїдів та, у разі безуспішності консервативних засобів, хірургічна декомпресія серединного нерва [131, 133, 134].

В. Breurer та співавт. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне випробування за участі 20 пацієнтів із синдромом зап'ясткового каналу, підтвердженим дослідженнями нервової провідності. Пацієнтам під електроміографічним контролем виконували ін'єкції 2500 ОД БНТ-В у три м'язи підвищення мізинця (*m. opponens digiti minimi*, *m. flexor digiti minimi*, *m. palmaris brevis*) із подальшою оцінкою впливу на біль, сон і якість життя за допомогою багатовимірної шкали West Haven-Yale. У пацієнтів, що отримали ін'єкції БНТ-В, під час 13-тижневого спостереження відзначено тенденцію до зменшення виразності нічних і денних парестезій, болю та пов'язаних із болем порушень сну, але ці показники суттєво не відрізнялися від результатів контрольної групи (плацебо) [135].

У проспективному відкритому пілотному дослідженні [136] 5 пацієнтам із синдромом зап'ясткового каналу виконували ін'єкції 60 ОД аботулотоксину в зап'ястковий канал. Ін'єкції добре переносилися і не супроводжувалися побічними явищами. Під час 3-місячного спостереження в 3 пацієнток виявлено незначне зменшення болю (статистично незначущі зміни показників ВАШ), у 1 виразність болю не змінилась, ще в 1 – погіршилась. Змін показників нервової провідності не зафіксовано в жодній з учасниць. Для остаточного висновку про ефективність методу необхідно провести подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участі 40 пацієнтів [137] ін'єкції БНТ-А (онаботулотоксин) виконували на відстані від зап'ясткового каналу, у черевце *m. flexor digitorum*

profundus (10 ОД), *m. flexor digitorum superficialis* (10 ОД) та *m. flexor pollicis longus* (5 ОД) – м'язів, сухожилки яких проходять у каналі. Мета полягала в зменшенні напруги сухожиль, яка виникає внаслідок повторних рухів згиначів передпліччя та призводить до тиску на серединний нерв. На думку авторів, це має сприяти регенерації нерва. Через 12 тиж після ін'єкцій зареєстровано як значне клінічне поліпшення, так і нормалізацію електрофізіологічних показників.

За спостереженнями одного з авторів Консенсусу (А.В. Філіпський), позитивного клінічного результату можна досягти після виконання під ультразвуковим контролем ін'єкцій інкобугулотоксину в дозі 50 ОД у проєкційну ділянку серединного нерва в просторі зап'ясткового каналу. При двобічних ін'єкціях доза становить 100 ОД препарату. Як і в наведених публікаціях, лікування було безпечним, добре переносилося пацієнтами, системних реакцій на препарат або серйозних побічних реакцій не зафіксовано. Можливими побічними ефектами були набряк, свербіж або болючість у місці ін'єкцій. Усі побічні ефекти були тимчасовими, не заважали активності пацієнтів і не потребували спеціального лікування.

Рекомендації. Повідомлення про можливості ботулінотерапії при синдромі зап'ясткового каналу характеризуються різними підходами та суперечливими результатами. З огляду на поширеність недуги та запит від пацієнтів, ботулінотерапію слід обговорювати як процедуру off-label, додатково до інших засобів лікування з доведеною ефективністю (ортезування, ін'єкції глюкокортикоїдів). За наявності інформованої згоди, такі процедури може виконувати лікар, що має досвід використання БНТ і володіє технікою ін'єкцій під ультразвуковим контролем. Обов'язковий контроль клінічних та електрофізіологічних показників дасть змогу не пропустити можливе прогресування хвороби і за потреби своєчасно скерувати пацієнта на агресивніше лікування, зокрема хірургічне.

Підсумок

Активний розвиток ботулінотерапії зумовлений насамперед потребою полегшити стан пацієнтів із хронічним боєм, який погано реагує на традиційні

лікарські засоби. Крім того, випадки драматичного поліпшення стану пацієнтів із больовими розладами після ін'єкцій БНТ спонукали до глибшого вивчення можливостей цього лікарського засобу в численних клінічних випробуваннях. Результати цих досліджень демонструють ефективність призначення БНТ при нейропатичному болю периферичного та центрального походження. Немає жодного сумніву, що дослідження триватимуть, і незабаром ми отримаємо ще більше інформації, яка розширить лікувальні можливості. Проте вже нині ботулінотерапія посіла значне місце в клінічних протоколах, настановах і рекомендаціях. Наведемо приклад.

На **Рис. 5** наведено алгоритм лікування нейропатичного болю в дорослих, адаптований із публікації 2020 р. «Фармакологічне та нефармакологічне лікування нейропатичного болю: систематичний огляд і французькі рекомендації» [138] При переважно локалізованих (вогнищевих) формах нейропатичного болю ін'єкції БНТ-А рекомендують як терапію другої лінії разом із такими засобами, як прегабалін, трамадол і трициклічні антидепресанти.

Сподіваємось, що Консенсус буде корисним для всіх, хто бореться з хронічним боєм: тим, хто намагається його позбутися, і тим, хто їм у цьому допомагає.

Список літератури

1. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truysers C, Kellen E, Bekkering GE, Kleijnen J. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin.* 2011 Feb;27(2):449-62. doi: 10.1185/03007995.2010.545813
2. Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain disorders. Second Edition. New York, USA: Springer; 2022.
3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
4. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2098-2110. doi: 10.1016/S0140-



Рис. 5. Терапевтичний алгоритм при нейропатичному болю в дорослих адаптовано з Moisset et al (2020) [138]: НБ – нейропатичний біль; ІЗЗСН – інгібітори селективного захоплення серотоніну та норадреналіну; ВЧпТМС – високочастотна повторна транскраніальна магнітна стимуляція; ММЕ – міліграми морфінового еквівалента

- 6736(21)00392-5
5. Afridi B, Khan H, Akkol EK, Aschner M. Pain Perception and Management: Where do We Stand? *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14(5):678-688. doi: 10.2174/1874467213666200611142438
6. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2
7. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice ASC, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1599-1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492
8. Viswanath O, Urits I, Burns J, Charipova K, Gress K, McNally A, Urman RD, Welschmeyer A, Berger AA, Kassem H, Sanchez MG, Kaye AD, Eubanks TN, Cornett EM, Ngo AL. Central Neuropathic Mechanisms in Pain Signaling Pathways: Current Evidence and Recommendations. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1946-1959. doi: 10.1007/s12325-020-01334-w
9. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
10. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017 Dec;6(Suppl 1):35-42. doi: 10.1007/s40122-017-0087-0
11. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers S, First M, Giamberardino MA, Hansson P, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Nurmikko T, Perrot S, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham MC, Schug S, Simpson DM, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ, Barke A, Rief W, Treede RD; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-59. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365
12. Satija A, Joad AK, Rana SPS, Bhatnagar S. The Burden of Cancer-related Neuropathic Pain: A Multi-centric Cross-sectional Observational Study from North India. *Indian J Palliat Care*. 2021 Jan-Mar;27(1):104-108. doi: 10.4103/IJPC.IJPC_277_20
13. Dainese P, DE Mits S, Wittoek R, VAN Ginckel A, Huyse W, Mahieu H, Stauteas J, Calders P. Neuropathic-like pain in knee osteoarthritis: exploring differences in knee loading and inflammation. A cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2024 Feb;60(1):62-73. doi: 10.23736/S1973-9087.23.07877-2
14. Bennett MI, Rayment C, Hjerstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012 Feb;153(2):359-365. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.028
15. Maleki MS, Zamani Z, Amiri R, Kakhki S, Jafari M, Amani B, Amani B, Amanat N. Pregabalin in patients with post-traumatic peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Pract*. 2023 Jul;23(6):595-602. doi: 10.1111/papr.13221
16. Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, Marfizo S, Powell R, Johnston M, Wells M, Heys SD, Thompson AM. Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 2012 Sep 4;107(6):937-46. doi: 10.1038/bjc.2012.341
17. Kantor D, Panchal S, Patel V, Bucior I, Rauck R. Treatment of Postherpetic Neuralgia With Gastretentive Gabapentin: Interaction of Patient Demographics, Disease Characteristics, and Efficacy Outcomes. *J Pain*. 2015 Dec;16(12):1300-1311. doi: 10.1016/j.jpain.2015.08.011
18. Caruso R, Ostuzzi G, Turrini G, Ballette F, Recla E, Dall'Olio R, Croce E, Casoni B, Grassi L, Barbui C. Beyond pain: can antidepressants improve depressive symptoms and quality of life in patients with neuropathic pain? A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2019 Oct;160(10):2186-2198. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001622
19. Descalzi G, Mitsi V, Purushothaman I, Gaspari S, Avramopoulos K, Loh YE, Shen L, Zachariou V. Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression. *Sci Signal*. 2017 Mar 21;10(471):eaaj1549. doi: 10.1126/scisignal.aaj1549
20. Schaefer C, Mann R, Sadosky A, Daniel S, Parsons B, Nieshoff E, Tuchman M, Nalamachu S, Anschel A, Stacey BR. Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patient-centered evaluation. *Pain Med*. 2014 Dec;15(12):2105-19. doi: 10.1111/pme.12502
21. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Apr;90(4):532-45. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.018
22. Hall BE, Macdonald E, Cassidy M, Yun S, Sapio MR, Ray P, Doty M, Nara P, Burton MD, Shiers S, Ray-Chaudhury A, Mannes AJ, Price TJ, Iadarola MJ, Kulkarni AB. Transcriptomic analysis of human sensory neurons in painful diabetic neuropathy reveals inflammation and neuronal loss. *Sci Rep*. 2022 Mar 18;12(1):4729. doi: 10.1038/s41598-022-08100-8
23. 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. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
24. Jabbari B. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016 Nov 28;6:394. doi: 10.7916/D81836S1
25. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jul;75(7):951-7. doi: 10.1136/jnnp.2003.034702
26. Rasetti-Escargueil C, Palea S. Embracing the Versatility of Botulinum Neurotoxins in Conventional and New Therapeutic Applications. *Toxins (Basel)*. 2024 Jun 4;16(6):261. doi: 10.3390/toxins16060261
27. Dutta SR, Passi D, Singh M, Singh P, Sharma S, Sharma A. Botulinum toxin the poison that heals: A brief review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2016 Jan-Jun;7(1):10-16. doi: 10.4103/0975-5950.196133
28. Akaike N, Shin MC, Wakita M, Torii Y, Harakawa T, Ginnaga A, Kato K, Kaji R, Kozaki S. Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol*. 2013 Feb 15;591(4):1031-43. doi: 10.1113/jphysiol.2012.242131
29. Muñoz-Lora VRM, Dugonjić Okroša A, Matak I, Del Bel Cury AA, Kalinichev M, Lacković Z. Antinociceptive Actions of Botulinum Toxin A1 on Immunogenic Hypersensitivity in Temporomandibular Joint of Rats. *Toxins (Basel)*. 2022 Feb 23;14(3):161. doi: 10.3390/toxins14030161
30. Chen JL, Kuo HC. Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. *Investig Clin Urol*. 2020 Feb;61(Suppl 1):S33-S42. doi: 10.4111/icu.2020.61.S1.S33
31. Lee WH, Shin TJ, Kim HJ, Lee JK, Suh HW, Lee SC, Seo K. Intrathecal administration of botulinum neurotoxin type A attenuates formalin-induced nociceptive responses in mice. *Anesth Analg*. 2011 Jan;112(1):228-35. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181ffa1d7
32. Hassel B. Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced

- rigidity and spasms. *Toxins* (Basel). 2013 Jan 8;5(1):73-83. doi: 10.3390/toxins5010073
33. Rahman E, Alhitmi HK, Mosahebi A. Immunogenicity to Botulinum Toxin Type A: A Systematic Review With Meta-Analysis Across Therapeutic Indications. *Aesthet Surg J*. 2022 Jan 1;42(1):106-120. doi: 10.1093/asj/sjab058
 34. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, Bhidayasiri R, Marti MJ, Colosimo C, Ferreira JJ. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res*. 2016 Jan;29(1):105-17. doi: 10.1007/s12640-015-9565-5
 35. Carr WW, Jain N, Sublett JW. Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Adv Ther*. 2021 Oct;38(10):5046-5064. doi: 10.1007/s12325-021-01882-9
 36. Albrecht P, Jansen A, Lee JJ, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, Bigalke H, Aktas O, Hartung HP, Heftner H. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):e48-e54. doi: 10.1212/WNL.0000000000006688
 37. Sotiriou E, Apalla Z, Panagiotidou D, Ioannidis D. Severe post-herpetic neuralgia successfully treated with botulinum toxin A: three case reports. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(2):214-5. doi: 10.2340/00015555-0609
 38. Liu HT, Tsai SK, Kao MC, Hu JS. Botulinum toxin A relieved neuropathic pain in a case of post-herpetic neuralgia. *Pain Med*. 2006 Jan-Feb;7(1):89-91. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00100.x
 39. Chen L, Zhang Y, Chen Y, Wang T, Sun K, Tang H, Shen W, Ji F. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A and Pulsed Radiofrequency on Postherpetic Neuralgia: A Randomized Clinical Trial. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 May 30;2022:1579937. doi: 10.1155/2022/1579937
 40. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013 Oct;29(10):857-64. doi: 10.1097/AJP.0b013e31827a72d2
 41. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2010 Dec;11(12):1827-33. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01003.x
 42. Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Jul;122(1):61-71. doi: 10.1016/j.oooo.2016.03.003
 43. 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. *Exp Ther Med*. 2020 Feb;19(2):1058-1064. doi: 10.3892/etm.2019.8301
 44. Ri S, Kivi A, Wissel J. The Safety and Effect of Local Botulinumtoxin A Injections for Long-Term Management of Chronic Pain in Post-Herpetic Neuralgia: Literature Review and Cases Report Treated with Incobotulinumtoxin A. *J Pers Med*. 2021 Jul 30;11(8):758. doi: 10.3390/jpm11080758
 45. Halb L, Amann BJ, Bornemann-Cimenti H. Einsatz intra- bzw. subkutaner Botulinumtoxine bei Post-Zoster-Neuralgie [Use of intracutaneous or subcutaneous botulinum toxin for postherpetic neuralgia]. *Nervenarzt*. 2017 Apr;88(4):408-414. German. doi: 10.1007/s00115-016-0250-6
 46. Wang H, Lin P. Efficacy and safety of subcutaneous injection of botulinum toxin in the treatment of Chinese postherpetic neuralgia compared to analgesics: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024 Oct 17;15:1479931. doi: 10.3389/fneur.2024.1479931
 47. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x
 48. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar;85(3 Suppl):S3-14. doi: 10.4065/mcp.2009.0649
 49. Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract*. 2020 Jun 10;2:16. doi: 10.1186/s42466-020-00063-3
 50. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, Andersen ST, Bennett DL, Tankisi H, Finnerup NB, Terkelsen AJ, Khan K, Themistocleous AC, Kristensen AG, Itani M, Sindrup SH, Andersen H, Charles M, Feldman EL, Callaghan BC. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021 Jul 28;144(6):1632-1645. doi: 10.1093/brain/awab079
 51. Wang C, Zhang Q, Wang R, Xu L. Botulinum Toxin Type A for Diabetic Peripheral Neuropathy Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Res*. 2021 Dec 16;14:3855-3863. doi: 10.2147/JPR.S340390
 52. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 2009 Apr 28;72(17):1473-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf
 53. Ghasemi M, Ansari M, Basiri K, Shaigannejad V. The effects of intradermal botulinum toxin type A injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J Res Med Sci*. 2014 Feb;19(2):106-11.
 54. Gaber DE, El Deeb HM. A comparative study of Botulinum toxin type A versus conventional oral therapy as a second-line treatment of diabetic neuropathy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022 Aug 8;58(1):90. doi: 10.1186/s41983-022-00527-0
 55. Salehi H, Moussaei M, Kamiab 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. *Iran J Neurol*. 2019 Jul 6;18(3):99-107.
 56. Restivo DA, Casabona A, Frittitta L, Belfiore A, Le Moli R, Gullo D, Vigneri R. Efficacy of Botulinum Toxin A for Treating Cramps in Diabetic Neuropathy. *Ann Neurol*. 2018 Nov;84(5):674-682. doi: 10.1002/ana.25340
 57. Taheri M, Sedaghat M, Solhpour A, Rostami P, Safarpour Lima B. The Effect of Intradermal Botulinum Toxin A injections on painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):1823-1828. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.019
 58. Sayed D, Deer TR, Hagedorn JM, Sayed A, D'Souza RS, Lam CM, Khatir N, Hussaini Z, Pritzlaff SG, Abdullah NM, Tieppo Francio V, Falowski SM, Ibrahim YM, Malinowski MN, Budwany RR, Strand NH, Sochacki KM, Shah A, Dunn TM, Nasser M, Lee DW, Kapural L, Bedder MD, Petersen EA, Amirdelfan K, Schatman ME, Grider JS. A Systematic Guideline by the ASPN Workgroup on the Evidence, Education, and Treatment Algorithm for Painful Diabetic Neuropathy: SWEET. *J Pain Res*. 2024 Apr 13;17:1461-1501. doi: 10.2147/JPR.S451006
 59. Zhang H, Lian Y, Xie N, Chen C, Zheng Y. Single-dose botulinum toxin type A compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017 Aug 10;18(1):81. doi: 10.1186/s10194-017-0793-3

60. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, Wang LJ. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(6):443-50. doi: 10.1177/0333102412441721
61. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013 Nov 19;14(1):92. doi: 10.1186/1129-2377-14-92
62. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol*. 2013 Sep-Oct;36(5):146-50. doi: 10.1097/WNF.0b013e31829cb60e
63. 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. *J Headache Pain*. 2014 Sep 27;15(1):65. doi: 10.1186/1129-2377-15-65
64. Li S, Lian YJ, Chen Y, Zhang HF, Ma YQ, He CH, Wu CJ, Xie NC, Zheng YK, Zhang Y. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain*. 2014 Jun 22;15(1):43. doi: 10.1186/1129-2377-15-43
65. Hosseini M, Asarzadegan F, Shafiee E, Alijanpour S. Trigeminal neuralgia: IncobotulinumtoxinA (Xeomin), can it decrease the pharmacological intervention? (A case series). *Caspian J Intern Med*. 2023 Spring;14(2):376-379. doi: 10.22088/cjim.14.2.376
66. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, Eide PK, Leal PRL, Maarbjerg S, May A, Nurmikko T, Obermann M, Jensen TS, Cruccu G. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):831-849. doi: 10.1111/ene.13950
67. Chong MS, Bahra A, Zakrzewska JM. Guidelines for the management of trigeminal neuralgia. *Cleve Clin J Med*. 2023 Jun 1;90(6):355-362. doi: 10.3949/ccjm.90a.22052
68. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, Leira R, Pascual J, Porta-Etessam J, Sánchez Del Río M, Viguera Romero J, Pozo-Rosich P. Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Oct;35(8):568-578. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.003
69. Wolff A, Vanduyndhoven E, van Kleef M, Huygen F, Pope JE, Mekhail N. 21. Phantom pain. *Pain Pract*. 2011 Jul-Aug;11(4):403-13. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00454.x
70. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, Robinson-Freeman KE, O'Connor EC, Gibney KD, Yambem O, Dykes RW, Waters RS, Tsao JW. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest*. 2018 Jun 1;128(6):2168-2176. doi: 10.1172/JCI94003
71. Stone AB, Hollmann MW, Terwindt LE, Lirk P. Chronic post amputation pain: pathophysiology and prevention options for a heterogeneous phenomenon. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023 Oct 1;36(5):572-579. doi: 10.1097/ACO.0000000000001298
72. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Botulinum-Toxin-A in der Behandlung von Phantomschmerzen. Eine Pilotstudie [Treatment of phantom pain with botulinum-toxin A. A pilot study]. *Schmerz*. 2003 Apr;17(2):117-24. German. doi: 10.1007/s00482-003-0202-5
73. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Langzeitbehandlung von Phantom- und Stumpfschmerzen mit Botulinumtoxin Typ A über 12 Monate. Eine erste klinische Beobachtung [Long-term treatment of phantom- and stump pain with Botulinum toxin type A over 12 months. A first clinical observation]. *Nervenarzt*. 2004 Apr;75(4):336-40. German. doi: 10.1007/s00115-003-1657-4
74. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Effects of botulinum toxin type B on stump pain and involuntary movements of the stump. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 May;83(5):396-9. doi: 10.1097/01.phm.0000124444.32257.04
75. Jin L, Kollwe K, Krampfl K, Dengler R, Mohammadi B. Treatment of phantom limb pain with botulinum toxin type A. *Pain Med*. 2009 Mar;10(2):300-3. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00554.x
76. Biloshytsky V, Biloshytska M. Subcutaneous and trigger point injections of incobotulinumtoxinA for phantom limb pain in the victims of blast injury. *Toxicon*. 2024 Jan;237:107370. doi: 10.1016/j.toxicon.2024.107370
77. Elavarasi A, Goyal V. Botulinum toxin to treat phantom limb pain. *Toxicon*. 2021 May;195:17-19. doi: 10.1016/j.toxicon.2021.02.010
78. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain*. 2012 Feb;28(2):108-12. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182264fe9
79. Kern KU, Kohl M, Seifert U, Schlereth T. Wirkung von Botulinumtoxin Typ B auf Stumpfschmerzen und Stumpfschmerzen. Besteht die Chance der indirekten Phantomschmerzreduktion durch bessere Prothesennutzung? [Effect of botulinum toxin type B on residual limb sweating and pain. Is there a chance for indirect phantom pain reduction by improved prosthesis use?]. *Schmerz*. 2012 Apr;26(2):176-84. German. doi: 10.1007/s00482-011-1140-2
80. Charrow A, DiFazio M, Foster L, Pasquina PF, Tsao JW. Intradermal botulinum toxin type A injection effectively reduces residual limb hyperhidrosis in amputees: a case series. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Jul;89(7):1407-9. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.054
81. Almeida BO, Barreto ESR, Antunes Júnior CR, Alencar VB, Souza AKDN, Azi LMTA, Lins-Kusterer LEF, Kraychete DC. Evaluating the efficacy of botulinum toxin in treating complex regional pain syndrome: A systematic review. *Toxicon*. 2024 Nov 6;250:108100. doi: 10.1016/j.toxicon.2024.108100
82. Bellon G, Venturin A, Masiero S, Del Felice A. Intra-articular botulinum toxin injection in complex regional pain syndrome: Case report and review of the literature. *Toxicon*. 2019 Mar 1;159:41-44. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.01.002
83. Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, Carlson T, Myrcik D, Varrassi G, Viswanath O. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):875-892. doi: 10.1007/s40122-021-00279-4
84. Sáenz A, Avellanet M, Garreta R. Use of botulinum toxin type A on orthopedics: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Jul;84(7):1085-6. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00044-3
85. Fallatah SM. Successful management of complex regional pain syndrome type 1 using single injection interscalene brachial plexus block. *Saudi J Anaesth*. 2014 Oct;8(4):559-61. doi: 10.4103/1658-354X.140903
86. Tombak Y, Karaahmet OZ, Unlu Akyuz E. Intramuscular botulinum toxin-A in complex regional pain syndrome resistant to standard treatment: a case report. *Wien Klin Wochenschr*. 2024 Jul;136(13-14):419-422. doi: 10.1007/s00508-023-02317-x
87. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord*. 2001 Sep;16(5):907-13. doi: 10.1002/mds.1186
88. Safarpour D, Jabbari B. Botulinum toxin A (Botox) for treatment of proximal myofascial pain in complex regional pain syndrome: two cases. *Pain Med*. 2010 Sep;11(9):1415-8. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00929.x

89. Rashaan R, Arkoumanis PT, Gakis C, Lyssiotis FA, Michalis J, Anagnostopoulos P, Stratakis K. Case Report on Botulinum Toxin Treatment for Complex Regional Pain Syndrome in a Digit Reconstruction. *Maedica (Bucur)*. 2024 Mar;19(1):182-185. doi: 10.26574/maedica.2024.19.1.182
90. Birthi P, Sloan P, Salles S. Subcutaneous botulinum toxin A for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *PM R*. 2012 Jun;4(6):446-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.12.010
91. Kharkar S, Ambady P, Yedatore V, Schwartzman RJ. Intramuscular botulinum toxin A (BtxA) in complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2011 May-Jun;14(3):311-6.
92. Carroll I, Clark JD, Mackey S. Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome. *Ann Neurol*. 2009 Mar;65(3):348-51. doi: 10.1002/ana.21601
93. Lee Y, Lee CJ, Choi E, Lee PB, Lee HJ, Nahm FS. Lumbar Sympathetic Block with Botulinum Toxin Type A and Type B for the Complex Regional Pain Syndrome. *Toxins (Basel)*. 2018 Apr 19;10(4):164. doi: 10.3390/toxins10040164
94. Choi E, Cho CW, Kim HY, Lee PB, Nahm FS. Lumbar Sympathetic Block with Botulinum Toxin Type B for Complex Regional Pain Syndrome: A Case Study. *Pain Physician*. 2015 Sep-Oct;18(5):E911-6
95. Yoo Y, Lee CS, Kim J, Jo D, Moon JY. Botulinum Toxin Type A for Lumbar Sympathetic Ganglion Block in Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2022 Feb 1;136(2):314-325. doi: 10.1097/ALN.0000000000004084
96. Michel F, Decavel P, Toussiot E, Tatu L, Aleton E, Monnier G, Garbuio P, Parratte B. Piriformis muscle syndrome: diagnostic criteria and treatment of a monocentric series of 250 patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013 Jul;56(5):371-83. doi: 10.1016/j.rehab.2013.04.003
97. Waldman SD. *Atlas of Common Pain Syndromes*, Fourth Edition. Elsevier, Philadelphia, PA, 2019.
98. Childers MK, Wilson DJ, Gnatz SM, Conway RR, Sherman AK. Botulinum toxin type A use in piriformis muscle syndrome: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Oct;81(10):751-9. doi: 10.1097/00002060-200210000-00006
99. Yoon SJ, Ho J, Kang HY, Lee SH, Kim KI, Shin WG, Oh JM. Low-dose botulinum toxin type A for the treatment of refractory piriformis syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007 May;27(5):657-65. doi: 10.1592/phco.27.5.657
100. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain*. 2000 Mar;85(1-2):101-5. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00264-x
101. Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins--an evidence-based review. *Pain Med*. 2011 Nov;12(11):1594-606. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x
102. Fanucci E, Masala S, Sodani G, Varrucchi V, Romagnoli A, Squillaci E, Simonetti G. CT-guided injection of botulinic toxin for percutaneous therapy of piriformis muscle syndrome with preliminary MRI results about denervative process. *Eur Radiol*. 2001;11(12):2543-8. doi: 10.1007/s003300100872
103. Fishman LM, Anderson C, Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Dec;81(12):936-42. doi: 10.1097/00002060-200212000-00009
104. Yan K, Xi Y, Hlis R, Chhabra A. Piriformis syndrome: pain response outcomes following CT-guided injection and incremental value of botulinum toxin injection. *Diagn Interv Radiol*. 2021 Jan;27(1):126-133. doi: 10.5152/dir.2020.19444
105. Hilal FM, Bashawyah A, Allam AE, Lam KHS, El Oumri AA, Galluccio F, AlKharabsheh A, Kaye AD, Salti A, Varrassi G. Efficacy of Botulinum Toxin, Local Anesthetics, and Corticosteroids in Patients With Piriformis Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2022 Aug;25(5):325-337.
106. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
107. Finiels PJ, Batifol D. The treatment of occipital neuralgia: Review of 111 cases. *Neurochirurgie*. 2016 Oct;62(5):233-240. doi: 10.1016/j.neuchi.2016.04.004
108. Taylor M, Silva S, Cottrell C. Botulinum toxin type-A (BOTOX) in the treatment of occipital neuralgia: a pilot study. *Headache*. 2008 Nov-Dec;48(10):1476-81. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01089.x
109. Kapural L, Stillman M, Kapural M, McIntyre P, Guirgus M, Mekhail N. Botulinum toxin occipital nerve block for the treatment of severe occipital neuralgia: a case series. *Pain Pract*. 2007 Dec;7(4):337-40. doi: 10.1111/j.1533-2500.2007.00150.x
110. Ryu JH, Shim JH, Yeom JH, Shin WJ, Cho SY, Jeon WJ. Ultrasound-guided greater occipital nerve block with botulinum toxin for patients with chronic headache in the occipital area: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Nov;72(5):479-485. doi: 10.4097/kja.19145
111. Kim H, Jang B, Kim ST. Botulinum Toxin Type-A (Botulax®) Treatment in Patients with Intractable Chronic Occipital Neuralgia: A Pilot Study. *Toxins (Basel)*. 2021 May 4;13(5):332. doi: 10.3390/toxins13050332
112. Marcolla IMG, Camargo CHF, Coutinho L, Ferreira MG, Tiburtino Meira A, Piovesan EJ, Ghizoni Teive HA. Treatment of occipital neuralgia using onabotulinum toxin A. *Acta Neurol Scand*. 2022 Feb;145(2):193-199. doi: 10.1111/ane.13533
113. Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2001 Feb;39(2):63-73. doi: 10.1038/sj.sc.3101116
114. Jabbari B, Maher N, Difazio MP. Botulinum toxin a improved burning pain and allodynia in two patients with spinal cord pathology. *Pain Med*. 2003 Jun;4(2):206-10. doi: 10.1046/j.1526-4637.2003.03013.x
115. Han ZA, Song DH, Chung ME. Effect of subcutaneous injection of botulinum toxin A on spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Spinal Cord*. 2014 Jun;52 Suppl 1:S5-6. doi: 10.1038/sc.2014.43
116. Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol*. 2016 Apr;79(4):569-78. doi: 10.1002/ana.24605
117. Egeo G, Fofi L, Barbanti P. Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Front Neurol*. 2020 Aug 11;11:716. doi: 10.3389/fneur.2020.00716
118. Klit F, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain*. 2011 Apr;152(4):818-824. doi: 10.1016/j.pain.2010.12.030
119. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg*. 2009 May;108(5):1645-57. doi: 10.1213/ane.0b013e31819d644c
120. Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD008271. doi: 10.1002/14651858.CD008271.pub2
121. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010 Jul;257(7):1067-72. doi: 10.1007/s00415-010-5463-1
122. Camoes-Barbosa A, Neves AF. The Analgesic Effect of Abobotulinum and Incobotulinum Toxins Type A in Central Poststroke Pain: Two Case Reports. *PM R*. 2016 Apr;8(4):384-387. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.12.002
123. Shippen C, Bavikatte G, Mackarel D. The benefit of botulinum toxin A in the management of central post-stroke

- pain: a case report. *J Neurol Stroke*. (2017) 6:218. doi: 10.15406/jnsk.2017.06.00218
124. Wissel J, Ganapathy V, Ward AB, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, Haggstrom A, Sakel M, Ma J, Dimitrova R, Fulford-Smith A, Gillard P. OnabotulinumtoxinA Improves Pain in Patients With Post-Stroke Spasticity: Findings From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jul;52(1):17-26. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.01.007
 125. Vázquez Doce A, De León García FJ, Mena A, Ortiz-Fernández L, Spottorno MP, Medina F, Maisonobe P, Herrera A, García I, Juan-García FJ; RELIEF investigators group. Assessment of pain relief after four botulinum toxin A injection cycles in patients with post-stroke lower limb spasticity: A prospective, observational study. *Rehabilitacion (Madr)*. 2024 Jul-Sep;58(3):100856. doi: 10.1016/j.rh.2024.100856
 126. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Puce L, Avanti C, Saretti E, Biasotti G, Amella R, Cotellessa F, Restivo DA, Currà A. Effectiveness of Botulinum Toxin on Pain in Stroke Patients Suffering from Upper Limb Spastic Dystonia. *Toxins (Basel)*. 2022 Jan 5;14(1):39. doi: 10.3390/toxins14010039
 127. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, Duraski SA, Denby FA, McCarty S, Bravi LA, Polo KM, Fierstein KM. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Dec;91(12):1007-19. doi: 10.1097/PHM.0b013e31826ecb02
 128. Pinho S, Camões-Barbosa A, Hatia M, Moeda F, Melo X, Tocha J. Shoulder Spasticity Treatment With Botulinum Toxin: A Nationwide Cross-Sectional Survey of Clinical Practices. *Cureus*. 2023 Nov 8;15(11):e48493. doi: 10.7759/cureus.48493
 129. Zheng P, Shi Y, Qu H, Han ML, Wang ZQ, Zeng Q, Zheng M, Fan T. Effect of ultrasound-guided injection of botulinum toxin type A into shoulder joint cavity on shoulder pain in poststroke patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2024 Jun 27;25(1):418. doi: 10.1186/s13063-024-08258-8
 130. Aboonq MS. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Jan;20(1):4-9
 131. Joshi A, Patel K, Mohamed A, Oak S, Zhang MH, Hsiung H, Zhang A, Patel UK. Carpal Tunnel Syndrome: Pathophysiology and Comprehensive Guidelines for Clinical Evaluation and Treatment. *Cureus*. 2022 Jul 20;14(7):e27053. doi: 10.7759/cureus.27053
 132. Middleton SD, Anakwe RE. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2014 Nov 6;349:g6437. doi: 10.1136/bmj.g6437
 133. de Moraes VY, Queiroz J Jr, Raduan-Neto J, Fernandes M, Okamura A, Belloti JC. Nonsurgical Treatment for Symptomatic Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Clinical Trial Comparing Local Corticosteroid Injection Versus Night Orthosis. *J Hand Surg Am*. 2021 Apr;46(4):295-300.e1. doi: 10.1016/j.jhsa.2020.11.014
 134. Tai TW, Wu CY, Su FC, Chern TC, Jou IM. Ultrasonography for diagnosing carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Jul;38(7):1121-8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.02.026
 135. Breuer B, Sperber K, Wallenstein S, Kiprovski K, Calapa A, Snow B, Pappagallo M. Clinically significant placebo analgesic response in a pilot trial of botulinum B in patients with hand pain and carpal tunnel syndrome. *Pain Med*. 2006 Jan-Feb;7(1):16-24. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00084.x
 136. Tsai CP, Liu CY, Lin KP, Wang KC. Efficacy of botulinum toxin type a in the relief of Carpal tunnel syndrome: A preliminary experience. *Clin Drug Investig*. 2006;26(9):511-5. doi: 10.2165/00044011-200626090-00004
 137. 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 Oct;46:299-303. doi: 10.4103/err.err_35_19
 138. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 May;176(5):325-352. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361