

Безопасность и эффективность препарата Релатокс в лечении пациентов с цервикальной дистонией (результаты мультицентрового простого слепого сравнительного рандомизированного исследования)

© С.Е. ХАТЬКОВА^{1,2}, О.Р. ОРЛОВА^{3,4}, Д.В. ПОХАБОВ^{5,6}, В.П. ДЯГИЛЕВА¹, С.А. НОВИКОВ⁷,
О.А. ПОГОРЕЛЬЦЕВА², В.С. ШЕВЧЕНКО², Е.А. НИКОЛАЕВ²

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ООО «Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁶ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия;

⁷ООО «Медицинский центр «Гута-Клиник», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить безопасность и эффективность препарата ботулинического токсина типа А Релатокс у пациентов с цервикальной дистонией (ЦД).

Материал и методы. В мультицентровом простом слепом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 180 пациентов обоего пола в возрасте 18–65 лет из трех исследовательских центров Российской Федерации. Все пациенты имели установленный диагноз ЦД и были рандомизированы в две группы. Пациентам 1-й группы ($n=90$) проводились инъекции препарата Релатокс, пациентам 2-й ($n=90$) — инъекции препарата Ботокс впервые или не ранее чем через 4 мес после предыдущей инъекции препаратов Диспорт 500 Ед, Ботокс 200 Ед или Ксеомин 200 Ед с последующим определением изменения степени тяжести ЦД по шкале TWSTRS, шкале удовлетворенности пациентов проведенным лечением (PGI-I) и оценкой нежелательных явлений. Исходя из формы ЦД (тортиколис, латероколис или др.), препараты вводились под электромиографическим контролем в грудино-ключично-сосцевидную, ременную, трапециевидную мышцы и мышцу, поднимающую лопатку.

Результаты. Отмечено уменьшение суммарного балла по блокам шкалы TWSTRS на 4-й неделе после инъекции по сравнению с суммарным баллом на визите скрининга. Равная эффективность, хорошая переносимость и безопасность, сопоставимая с препаратом сравнения Ботокс, была продемонстрирована через 12 нед после инъекций препарата Релатокс. Количество зарегистрированных местных и системных нежелательных явлений в обеих группах было незначительным и достоверно не различалось в обеих группах ($p>0,05$). Не было зафиксировано существенных отклонений в лабораторных показателях в обеих группах. Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования также выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности, хорошей переносимости и эффективности препарата Релатокс у пациентов с ЦД, сопоставимых с таковыми препарата Ботокс. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Релатокс к широкому использованию российскими практикующими специалистами.

Ключевые слова: цервикальная дистония, тортиколис, ботулинический токсин типа А, лечение цервикальной дистонии, Релатокс.

Информация об авторах:

Хатькова С.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Орлова О.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-2225-3642>

Похабов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>

Дягилева В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-7424-7167>

Автор, ответственный за переписку: Хатькова С.Е. — e-mail: hse15@mail.ru

Новиков С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6561-7779>

Погорельцева О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1141-0091>

Шевченко В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5263-5460>

Николаев Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0443-3201>

Как цитировать:

Хатькова С.Е., Орлова О.Р., Похабов Д.В., Дягилева В.П., Новиков С.А., Погорельцева О.А., Шевченко В.С., Николаев Е.А. Безопасность и эффективность препарата Релатокс в лечении пациентов с цервикальной дистонией (результаты мультицентрового простого слепого сравнительного рандомизированного исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):80–85. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211180>

Safety and efficacy of the Relatox in the treatment of patients with cervical dystonia (results of a multicenter simple blind comparative randomized study)

© S.E. KHATKOVA^{1,2}, O.R. ORLOVA^{3,4}, D.V. POKHABOV^{5,6}, V.P. DIAGILEVA¹, S.A. NOVIKOV⁷, O.A. POGORELTSEVA², V.S. SHEVCHENKO², E.A. NIKOLAEV²

¹Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴LLC «Central Institute of Botulinum Therapy and Actual Neurology», Moscow, Russia;

⁵Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁶Federal Siberian Research Clinical Center under FMBA of Russia (FSRCC FMBA of Russia), Krasnoyarsk, Russia;

⁷Medical Center Guta Clinic LLC, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The analysis of evaluation of the efficacy and safety of Relatox in patients with cervical dystonia (CD).

Material and methods. Russian multicenter simple comparative randomized clinical trial. The study involved 180 patients of both sexes aged 18–65 years from 3 research centers of the Russian Federation. All patients had previously established diagnosis of CD and were randomized to one of two groups at 1 visit after the inclusion procedure and signing of informed consent. Patients in group 1 ($n=90$) got injections of Relatox, in group 2 ($n=90$) — injections of Botox for the first time or no earlier than 4 months after the previous injection of Dysport 500 units, Botox 200 units or Xeomin 200 units. The assessment of changes in cervical dystonia followed, including of determination of changes in the severity of CD, assessed on the TWSTRS scale by the total score and by the defining values of the blocks, as well as on the scales: the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) and of adverse events (local and systemic reactions). Based on the form of cervical dystonia (torticollis, laterocollis, etc.), the drug was injected under electromyographic control into the target muscles: sternocleidomastoid, belt, trapezoidal, shoulder-lifting muscle.

Results. Equal efficacy, good tolerability and safety comparable to the comparison drug Botox was demonstrated in 12 weeks after injection of Relatox. The number of registered local and systemic reactions in both groups was insignificant and did not differ significantly ($p>0.05$). There were no significant differences in the results of laboratory parameters in patients of both groups ($p>0.05$). Serious adverse events were also not detected during the study.

Conclusion. Obtained results indicate the safety, good tolerability and efficacy of Relatox in patients with CD comparable to Botox and can be recommended for using by practitioners.

Keywords: cervical dystonia, torticollis, botulinum toxin type A, treatment of cervical dystonia, Relatox.

Information about the authors:

Khatkova S.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Orlova O.R. — <https://orcid.org/0000-0003-2225-3642>

Pokhabov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>

Diagileva V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-7424-7167>

Corresponding author: Khatkova S.E. — e-mail: hse15@mail.ru

Novikov S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6561-7779>

Pogoreltseva O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1141-0091>

Shevchenko V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5263-5460>

Nikolaev E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0443-3201>

To cite this article:

Khatkova SE, Orlova OR, Pokhabov DV, Diagileva VP, Novikov SA, Pogoreltseva OA, Shevchenko VS, Nikolaev EA. Safety and efficacy of the Relatox in the treatment of patients with cervical dystonia (results of a multicenter simple blind comparative randomized study).

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(11):80–85. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro202212211180>

Цервикальная дистония (ЦД) — наиболее часто встречающаяся форма фокальной дистонии, характеризуется насильственными сокращениями мышц шеи с формированием патологических поз и болью [1, 2]. Вовлечение мышц шеи (в различной степени) приводит к развитию патологических положений головы, шеи и плеч в горизонтальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях или к боковому смещению. Наиболее типичными являются поворот вокруг горизонтальной оси (тортиколлис) и дистонический тремор головы при сокращении мышц-антагонистов [3]. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс могут вовлекаться все новые мышцы, что может сопровождаться изменением положения головы в нескольких плоскостях. Чаще наблюдается сочетание поз (например, поворота головы в сторону и наклона головы к плечу). Согласно новой классификации форм дистоний [4], выделены дви-

жения в шее относительно туловища (тортиколлис, латероколлис, антероколлис, ретроколлис) и движения головы относительно шеи (тортикапут, латерокапут, антерокапут, ретрокапут). В 75% случаев наблюдаются боли в шейной, затылочной области и мышцах плечевого пояса. Начало заболевания в большинстве случаев подострое или постепенное (в течение нескольких недель или месяцев). Многие больные используют корригирующие жесты для уменьшения ЦД [5], которая находится в тесной связи с движением, позой. Характерен синдром суточных флуктуаций. Обычно ЦД прогрессирует в течение 2–5 лет, затем возникает плато [6, 7]. Как правило, это заболевание не только является причиной нетрудоспособности, но и в значительной степени ограничивает бытовую активность пациентов. Немоторные проявления болезни — боль, депрессия, тревожные расстройства и социальные фобии — распростра-

ненные состояния, снижающие трудоспособность больных ЦД [8, 9], что еще больше углубляет социальную значимость и обосновывает разработку тщательных подходов к лечению данного заболевания [10]. Спонтанные ремиссии в течение 5 лет развиваются у 20% пациентов, их средняя продолжительность — 6 мес [11, 12]. Точная распространенность ЦД неизвестна, поскольку заболевание встречается чаще, чем диагностируется. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости ЦД составляет 1,2–5,7 случая на 100 тыс. населения [13, 14]. Заболевание обычно дебютирует в возрасте 20–60 лет у трудоспособных и социально активных лиц [15].

Этиология ЦД остается до конца не изученной. Считается, что в основе ее развития лежит нарушение сенсомоторных нейрональных связей в инициации непроизвольных сокращений мышц, что сопровождается формированием патологических поз головы и шеи. По данным современных исследований [16], большое значение придается генетическим факторам в развитии данного заболевания. Так, различные мутации гена *GMAI* (локус DYT 25) связывают с поздним началом ЦД [17]. При этом повреждается гуаниновый нуклеотидсвязывающий протеин, что приводит к изменению дофаминовой и холинергической передачи в полосатом теле. Считается, что при идиопатической ЦД возникают нарушения процессов торможения на различных уровнях нервной системы с вовлечением в процесс базальных ганглиев, сенсомоторной коры и мозжечка, что выявляется при функциональной магнитно-резонансной томографии [18, 19]. Ослабление тормозных процессов приводит к коконтракции мышц-антагонистов в сочетании с потерей реципрокного торможения. Как следствие, возможно изменение соматосенсорной интеграции, нарушение соматотопического представительства в сенсомоторной коре.

Для лечения ЦД используются различные группы препаратов, воздействующих на обмен дофамина, ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты и других нейромедиаторов [15]. В рутинной клинической практике показана их низкая эффективность. Частота побочных явлений ограничивает их применение и снижает приверженность пациентов терапии. Хирургические методы лечения, такие как глубокая стимуляция мозга, реже таламотомия и паллидотомия, а также другие виды операций, используются при неэффективности консервативной терапии.

Наиболее распространенным способом лечения ЦД являются повторные локальные инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА), который блокирует высвобождение ацетилхолина [20] из пресинаптического нервного окончания, нарушая холинергическую передачу в нервно-мышечном синапсе, что уменьшает сокращение мышц [21, 22]. Длительность клинического эффекта химической денервации составляет 8–16 нед. Актуальные научные данные свидетельствуют о существовании других эффектов применения БТА, включая уменьшение ноцицептивной афферентации (в частности, при болевых формах ЦД и других болевых синдромах) и др. Поэтому локальные инъекции БТА в мышцы-мишени являются методом выбора в лечении ЦД.

Согласно утвержденным в 2021 г. клиническим рекомендациям по лечению больных с дистонией [23], ботулинотерапия рекомендована в качестве лечения первой линии для коррекции фокальных дистоний (ЦД и др.): уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1. Для обеспечения без-

опасности и эффективности лечения инъекции БТА рекомендовано проводить под контролем электромиографии (ЭМГ) или ультразвукового исследования (УЗИ) [5]. «Оценка безопасности и эффективности препарата Релатокс у пациентов с цервикальной дистонией» — первое отчетное исследование, посвященное изучению безопасности и эффективности применения препарата Релатокс для лечения пациентов с ЦД, результаты которого освещены в данной статье.

10 лет назад препарат Релатокс был зарегистрирован на территории Российской Федерации (ПУ №ЛП-001593 от 19.03.2012) и с тех пор успешно применяется для лечения взрослых и детей с различными нозологиями. Показаниями к применению препарата Релатокс на сегодняшний день являются: блефароспазм и спастичность мышц верхней конечности после перенесенного ишемического инсульта у взрослых; спастичность верхней и нижней конечностей у детей 2–17 лет с детским церебральным параличом; мигрень, ЦД, а также аксиллярный гипергидроз и гиперкинетические морщины. Результаты исследований и практический опыт многолетнего применения препарата Релатокс позволяют с уверенностью говорить о его хорошей переносимости, безопасности и эффективности.

Цель исследования — изучение безопасности и эффективности препарата Релатокс у пациентов с ЦД.

Материал и методы

С 1 октября 2018 г. по 25 ноября 2020 г. в трех медицинских центрах на территории Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва), ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России» (Красноярск) и ООО «Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии» (Москва)) было проведено мультицентровое простое слепое сравнительное рандомизированное исследование. В него всего включены 180 пациентов европеоидной расы с ЦД, которые разделены на две группы: пациентам 1-й группы ($n=90$) проводились инъекции препарата Релатокс, пациентам 2-й ($n=90$) — инъекции препарата Ботокс. Все пациенты завершили участие в клиническом исследовании по протоколу. В обеих группах преобладали женщины (70% в 1-й группе и 68,89% во 2-й), медиана (Me) возраста пациентов в 1-й и 2-й группах составила 45 [39–54] лет и 50 [42–58] лет соответственно.

Критерии включения: установленный диагноз ЦД; возраст 18–65 лет; отсутствие предшествующего применения БТА или применение препаратов БТА в дозах не более 500 Ед препарата Диспорт или 200 Ед препарата Ботокс, Ксеомин или других препаратов БТА в аналогичной дозировке не ранее 4 мес до включения в исследование; подписанное информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании; готовность выполнять требования протокола.

Критерии не включения: аллергические реакции на препараты БТА в анамнезе; отсутствие эффективности ботулинотерапии в предыдущие курсы лечения; ретроколлиз и антероколлиз, мышечные контрактуры; применение в предыдущих курсах лечения БТА более 500 Ед препарата Диспорт, 200 Ед препарата Ботокс, Ксеомин или других препаратов БТА; лечение ЦД препаратами БТА на протя-

жении предшествующих включению в исследование 4 мес; острые инфекционные заболевания; воспалительные процессы в месте инъекции; миастения и миастенические синдромы; наличие в анамнезе системных, онкологических заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем в стадии декомпенсации; положительные тесты на ВИЧ-инфекцию, сифилис, гепатиты В и С; хроническая почечная и печеночная недостаточность; дисфагия, в том числе субклиническая, в анамнезе; беременность или лактация; участие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение 3 мес до настоящего исследования.

Согласно протоколу, на скрининговом визите проводился сбор анамнеза, физикальный и неврологический осмотр, оценка соответствия критериям включения/невключения, оценка по специализированным шкалам, забор образцов крови и мочи для проведения лабораторных исследований, проведение теста на беременность (пациентам женского пола детородного возраста). По результатам скрининга принималось решение о возможности включения пациента в исследование.

Перед началом проведения инъекций врач-исследователь определял форму ЦД и мышцы-мишени для введения препарата: грудино-ключично-сосцевидная, ременная, трапециевидная, мышца, поднимающая лопатку. Доза препарата подбиралась для каждого пациента индивидуально, в зависимости от формы дистонии, локализации боли, объема мышц, массы тела пациента и предыдущего терапевтического эффекта ботулинотерапии, и соответствовала протоколу и инструкции по применению препарата Ботокс. Суммарная максимальная доза препарата распределялась между наиболее активными мышцами в зависимости от их вовлечения в патологический процесс. Препарат вводился под контролем ЭМГ, в каждую точку — не более 50 Ед, в грудино-ключично-сосцевидную мышцу — не более 100 Ед препарата.

На визите 1, после проведения рандомизации и инъекций, пациентам выдавались программы упражнений по лечебной физкультуре (ЛФК) и дневник самонаблюдения для заполнения его в домашних условиях. На последующих визитах (2—5) пациенты приходили в центр для осмотра, проведения лабораторных исследований, оценки по специализированным шкалам.

Первичная эффективность оценивалась по уменьшению суммарного балла по шкале TWSTRS на 4-й неделе исследования по сравнению с суммарным баллом на визите скрининга, вторичная эффективность — по уменьшению тяжести проявлений ЦД, интенсивности боли и по изменению показателей качества жизни по шкале TWSTRS (блокам А, В, С), а также по удовлетворенности лечением пациентов и врача по шкале PGI-I на 4, 8, 12 и 16-й неделях исследования по сравнению с исходным уровнем.

Повторные визиты проводились через 4 нед (визит 2), 8 нед (визит 3), 12 нед (визит 4) и 16 нед (визит 5). Между визитами пациенты заполняли дневник самонаблюдения, в котором регистрировали любые отклонения в состоянии здоровья — нежелательные явления (НЯ) и/или серьезные нежелательные явления (СНЯ). Оценка местных и системных реакций проводилась по 4-балльной шкале. К местным реакциям отнесены кровоизлияние и раздражение кожи, боль, отечность и гиперемия в месте инъекции. К системным реакциям отнесены: головная боль, нарушение чувствительности, мышечная слабость, нарушение координ-

ации, ортостатическая гипотензия, тошнота, зуд, сыпь, артралгии, бурсит, аллергические реакции (крапивница и др.), депрессия, нарушение сна и др. Данные проведенных у пациента обследований регистрировались в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

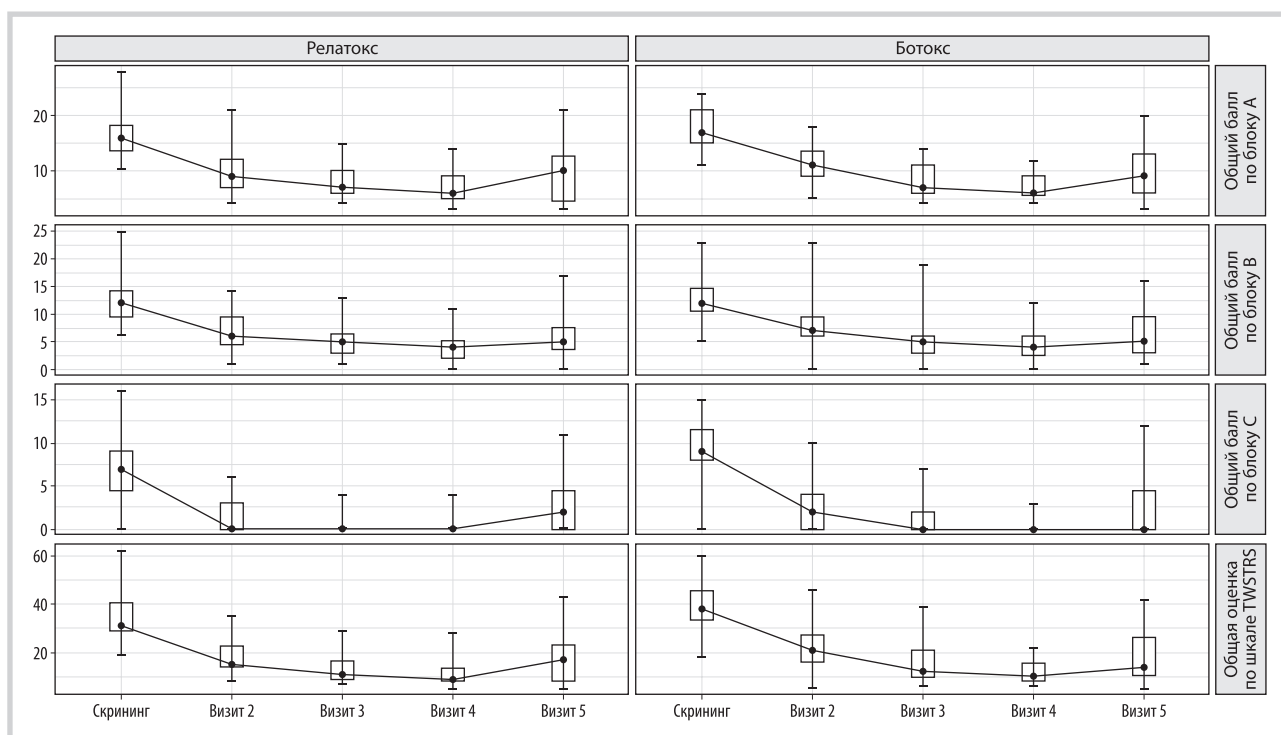
Для статистического анализа результатов (оценки различий по первичному показателю эффективности между группами) использованы двусторонний вариант *t*-критерия Стьюдента либо вариант *U*-критерия Манна—Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных посредством применения критерия Шапиро—Уилка. Различие эффективности в лечении анализировалось с использованием двусторонних доверительных интервалов (ДИ). Был выполнен расчет 95% ДИ для разницы средних на основании *t*-распределения. Вывод о неуступающей эффективности (non-inferiority) препарата Релатокс по сравнению с препаратом Ботокс устанавливался в случае, если верхняя граница двустороннего 95% ДИ была меньше величины минимальных клинических различий (non-inferiority margin), в соответствии с целью и задачами данного исследования определенной на уровне 3,04 балла. Динамика суммарного балла по шкале TWSTRS в группах была оценена при помощи парного *t*-критерия Стьюдента или парного критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки при помощи критерия Шапиро—Уилка нормальности распределения показателя и представлена при помощи описательной статистики. Во всех случаях использовался двусторонний вариант соответствующего критерия с уровнем значимости (α — вероятность ошибки I рода) 0,05.

Результаты лабораторных исследований: показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, витальные показатели (частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, артериальное давление, температура тела) были проанализированы с использованием описательной статистики. Оценка различий была проведена при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (RM ANOVA) по модели: зависимая переменная — значения показателей, факторы — группа и номер визита. В случаях выявления значимых различий был использован анализ *post hoc*: были построены простые контрасты между уровнями фактора «группа».

Результаты

Все включенные в исследование пациенты получили инъекции препаратов БТА на визите 1 в соответствии с протоколом клинического исследования. Дозы препарата распределялись между наиболее активными мышцами в зависимости от вовлечения в патологический паттерн, не превышали максимальных доз и составили 232 (200—275) Ед и 235 (170—235) Ед для обоих препаратов.

Отмечена большая положительная динамика по всем блокам (А, В, С) шкалы TWSTRS в 1-й группе на визитах 2—5 по сравнению с исходным уровнем. Отмечено уменьшение тяжести ЦД (блок А). Межгрупповые значимые различия наблюдались на визите 4: $-10,56 \pm 3,56$ и $-9,38 \pm 3,37$ балла ($p=0,024$), а также на визите 5: $-6,56 \pm 3,85$ и $-5,37 \pm 3,44$ балла ($p=0,030$) соответственно (см. рисунок). Снижение уровня боли (блок С) наблюдалось в обеих группах на визитах 3 и 4 и некоторое сниже-



Динамика изменений суммарного балла по шкале TWSTRS.
Dynamics of changes in the total score on TWSTRS.

ние — на визите 5: в 1-й и 2-й группах на визите 3 значения Ме составили $-6,00$ ($-9,00; -3,00$) и $-5,00$ ($-9,00; -2,25$) балла соответственно, на визите 5 значения Ме составили $-3,00$ ($-6,00; -1,00$) и $-3,00$ ($-7,00; 0,00$) балла соответственно. Увеличение показателя качества жизни (блок В) оказалось максимальным на визите 4: $-6,89 \pm 3,37$ и $-6,66 \pm 2,95$ балла соответственно ($p=0,676$).

Клиническое улучшение начиналось в первые 2 нед после инъекции. Наиболее выраженный клинический эффект отмечен примерно через 6 нед после инъекций. Продолжительность клинического эффекта в среднем составила 12 нед.

Всего в ходе исследования зарегистрировано 21 НЯ и 2 СНЯ (у 18 пациентов) в 1-й группе и 16 НЯ и 1 СНЯ (у 9 пациентов) во 2-й. Из них 10 НЯ в 1-й группе и 6 НЯ во 2-й не связаны с инъекциями. Тяжелых НЯ не было ни в одной из групп. Связанные с препаратом Релатокс НЯ: дисфагия ($n=1$), боль в шее ($n=1$), мышечная слабость ($n=2$), ощущение дискомфорта в голове ($n=1$), боль в месте инъекции ($n=2$). Связанные с препаратом Ботокс НЯ: боль в шее ($n=2$), боль в спине ($n=1$), дисфагия ($n=1$), мышечная слабость ($n=1$), гематома в месте инъекции ($n=1$), гриппоподобное заболевание ($n=1$), боль в месте инъекции ($n=2$), астения ($n=1$).

Переносимость обоих препаратов 90% исследователей и 100% пациентов оценили как «очень хорошую» и «хорошую». Надо отметить, что удовлетворенность пациентов лечением на визитах 2, 3, 4 и 5 была выше в 1-й группе пациентов, чем во 2-й. Вероятно, одним из факторов, формирующих более высокую удовлетворенность пациентов, получавших препарат Релатокс, явился более выраженный противобололевой эффект, отмеченный на визитах 2 и 3 (по блоку С шкалы TWSTRS). Стоит отметить, что быстрое

и выраженное наступление противобололевого эффекта препарата Релатокс также отмечено в клиническом исследовании «Оценка безопасности и эффективности препарата Релатокс у детей со спастическими формами ДЦП в возрасте 2—17 лет». Исследователи отметили статистически значимое уменьшение выраженности боли уже на 2-й неделе после инъекции. Оценка проводилась по визуально-аналоговой шкале, при этом скорость наступления противобололевого эффекта была выше, чем у препарата сравнения Ботокс [24]. Доля совпадений при оценке эффективности лечения врачами и пациентами сопоставима и составила 84,9%.

Заключение

Ботулинотерапия является весьма эффективным методом в арсенале врача-невролога, она позволяет добиваться значимых результатов в лечении пациентов с ЦД. Безусловно, для повышения качества жизни пациентов с ЦД необходима совокупность ряда факторов: наличие опыта специалистов, владеющих ботулинотерапией, правильное определение патологического паттерна, своевременное начало и регулярность инъекций БТА в адекватных дозах, а также точность выполнения инъекций. Результаты проведенного исследования наглядно продемонстрировали, что, применяя препарат Релатокс в адекватных дозах, можно добиваться прекрасных результатов. Немаловажно, что российский препарат не показал значимых отличий от препарата Ботокс, что говорит о высоком качестве производимого препарата.

Первое российское клиническое исследование, посвященное безопасности и эффективности препарата Релатокс в лечении пациентов с ЦД, явилось логичным продолжением исследований, проведенных ранее при других нозо-

логиях. Его результатом стало расширение спектра показаний, что крайне важно для большой когорты российских пациентов, страдающих этим заболеванием.

Впервые проанализированы клинические результаты применения препарата Релатокс, показаны его хорошая переносимость и безопасность в популяции российских пациентов, страдающих ЦД. Получены данные о безопасности препарата Релатокс в виде отсутствия значимых изменений лабораторных показателей и о сравнимом с препаратом Ботокс количестве НЯ, полном отсутствии СНЯ. Эффективность препарата показана не только в отношении уменьшения тяжести симптомов ЦД, но и снижении уровня боли и повышения качества жизни пациентов.

Данное исследование выполнено на достаточном числе пациентов и является сравнительным, полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Релатокс для практического применения в лечении пациентов с ЦД. Внедрение в повседневную практику препарата Релатокс и расширение показаний для его применения важны для российских специалистов и обеспечивают фармакоэкономическую безопасность Российской Федерации, независимость от иностранных лекарств и стабильность поставок препаратов БТА.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Comella CL, Thompson PD. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 1):16-20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01440.x>
- Van den Dool J, Visser B, Koelman JH, et al. Long-Term Specialized Physical Therapy in Cervical Dystonia: Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(8):1417-1425. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.01.013>
- Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(2):161-164. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.023>
- Reichel G, Stenner A, Jahn A. Zur Phänomenologie der zervikalen Dystonien. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009;77(5):272-277. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109416>
- De Pauw J, van der Velden K, Meirte J, et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: A systematic literature review. *J Neurol*. 2014;261(10):1857-1865. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7220-8>
- Reichel G, Kamm C, Kang JS, et al. Zervikale Dystonien. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(6):368-386. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107834>
- Albanese A, Asmus F, Bhatia KP. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):5-18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x>
- Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, et al. Active exercise for individuals with cervical dystonia: A pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013;27(3):226-235. <https://doi.org/10.1177/0269215512456221>
- Азбука ботулинотерапии*. Под ред. Тимербаевой С.Л. М.: Практическая медицина; 2014:441. *The ABCs of the botulinum therapy*. Timerbaeva SL, ed. M.: Prakticheskaya meditsina; 2014:441. (In Russ.).
- Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord*. 2009;24(12):1725-1731.
- Van den Dool J, Tijssen MA, Koelman JH, et al. Determinants of disability in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:48-53. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.014>
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice Guideline Update Summary: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity, and Headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818-1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
- Tatu L, Jost WH. Anatomy and cervical dystonia: «Dysfunction follows form». *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(2):237-243. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1621-7>
- Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. *Нервные болезни*. 2016;4:3-12. Orlova OR. Focal Dystonia: Current Diagnostic Approach and Use of Botulinum Toxin Treatment. *Nervous Diseases*. 2016;4:3-12. (In Russ.).
- Saranza G, Chen KS, Ganos C, et al. Botulinum Toxin-Associated Prolonged Remission of Idiopathic Cervical Dystonia. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(6):864-868. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.280>
- Gayraud D, Viallet F. Évaluation d'une dystonie cervicale. Utilité des échelles d'évaluation: échelle TWSTRS. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(12 Suppl):263-274. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(08\)75127-0](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(08)75127-0)
- Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Дисс. ... д-ра мед. наук. М. 2012:51. Timerbaeva SL. Focal and segmental forms of primary dystonia: clinical, pathophysiological and molecular genetic aspects: Diss. ... d-ra. med. nauk. M. 2012:51. (In Russ.).
- Орлова О.Р., Костенко Е.В., ред. Фокальные дистонии: диагностика и лечение с использованием ботулинотерапии: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2018:112. Orlova OR, Kostenko EV, eds. Focal dystonias: diagnosis and treatment using botulinum toxin therapy: textbook. M.: MEDpress-inform; 2018:112. (In Russ.).
- Jost WH, Tatu L, Pandey S, et al. Frequency of different subtypes of cervical dystonia: a prospective multicenter study according to Col-Cap concept. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(1):45-50. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02116-7>
- Заялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3):85-89. Zalyalova ZA. Current classifications of dystonias, treatment strategy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(3):85-89. (In Russ.).
- Pelosin E, Avanzino L, Marchese R, et al. KinesioTaping Reduces Pain and Modulates Sensory Function in Patients with Focal Dystonia: A Randomized Crossover Pilot Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(8):722-731. <https://doi.org/10.1177/1545968313491010>
- Заялова З.А., Хафизова И.Ф., Хаятова З.Г. Патофизиологические основы реабилитации при цервикальной дистонии. *Фарматека*. 2017;(15):7-15. Zalyalova ZA, Khafizova IF, Khayatova ZG. Pathophysiological bases of rehabilitation in cervical dystonia. *Pharmateca*. 2017;(15):7-15.
- Клинические рекомендации «Дистония». Год утверждения 2021. Guidelines «Dystonia». Year of approval 2021. (In Russ.).
- Красавина Д.А., Иванов Ю.И. Новые возможности в лечении детей со спастичностью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):1-6. Krasavina DA, Ivanov YuI. Novel therapeutic modalities for children with spasticity. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(10):1-6. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-630-635>

Поступила 12.09.2022

Received 12.09.2022

Принята к печати 19.09.2022

Accepted 19.09.2022

Для заметок

Для заметок

Освобождая движения



*Спаستичность верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет с детским церебральным параличом¹

* Коррекция гиперкинетических складок лица (мимических морщин) у взрослых

* Аксиллярный гипергидроз у взрослых

* Блефароспазм у взрослых

* Спастичность мышц верхней конечности после перенесенного ишемического инсульта у взрослых

* Цервикальная дистония (спастическая кривошея) у взрослых

* Хроническая мигрень у взрослых



ЛП - 001593
Лицензия № 00313-ЛС от 17.02.2020

1. Эффективность и безопасность лечения спастичности четырехглавой мышцы при ДЦП у детей в возрасте до 7 лет не изучена.

РЕЛАТОКС®

Первый российский ботулотоксин типа А**

МИКРОХГЕН

АО «НПО «Микроген»
Юридический адрес: 115088, г. Москва,
1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 2
Телефон/факс: +7 (495) 790-77-73
www.microgen.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

* На основании инструкции ЛП1301593 - 04042022

** ПЕРВЫЙ БОТУЛОТОКСИН ТИПА А, РАЗРАБОТАННЫЙ И ПРОИЗВОДИМЫЙ В РОССИИ ПО ПОЛНОМУ ПРОИЗВОДСТВЕННОМУ ЦИКЛУ. РУ ЛП 001593