



ELSEVIER



Систематический обзор использования ботулинического токсина типа А с субпекторальными имплантатами груди *

Себастьян Винокур ^а, Мохаммад Хасан Мурад ^б,
 Махса Биджולי-Могхаддам ^а, Стивен Р. Джейкобсон ^а, Улдис Укус ^а,
 Мишель Сен-Сир ^а, Нхо В. Тран ^а, Валери Лемейн ^{а,*}

^а Отделение пластической хирургии, отделение хирургии, клиника Мэйо, 200 First Street SW, Рочестер, Миннесота

55905, США

^б Центры науки о доставке медицинских услуг и трансляционных наук, клиника Мэйо, 200 First Street SW,

Рочестер, Миннесота 55905, США

Поступило 8 февраля 2013 г. ; принята 3 сентября 2013 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ботулинический токсин А;
 Грудные импланты;
 Расширители тканей;
 Грудь
 реконструкция;
 Послеоперационная боль

Резюме Задача: Определить эффективность инъекций ботулинического токсина А (BTX-A) для облегчения боли после установки субпекторальных тканевых расширителей и грудных имплантатов.

Методы: С момента их создания до декабря 2012 года в MEDLINE и EMBASE проводился поиск исследований, в которых сообщалось об эффективности периоперационных инъекций BTX-A после операции на груди с использованием субпекторальных протезов. Дизайн исследований включал контролируемые и неконтролируемые исследования.

Результаты: Семь исследований соответствовали критериям включения (2 проспективные контролируемые когорты, 3 ретроспективные когорты и 2 серии случаев). В пяти исследованиях оценивалась эффективность BTX-A, а в трех измерялось улучшение боли в качестве основного результата. В исследованиях приняли участие 427 женщин: 91,8% получили интраоперационную инъекцию BTX-A во время реконструкции груди тканевым расширителем и 4,7% - после увеличивающей маммопластики. Лишь 3,5% женщин получали инъекции BTX-A в послеоперационном периоде. В целом, все исследования продемонстрировали уменьшение боли и благоприятный профиль побочных эффектов без каких-либо серьезных побочных эффектов. Однако качество этих доказательств было низким.

Вывод: Результаты этого систематического обзора предполагают, что BTX-A облегчает послеоперационную боль, связанную с установкой субпекторальных тканевых расширителей и имплантатов. Доступные данные об оценке результатов этой практики непоследовательны и не имеют методологической строгости. Ввиду недостатка доказательств высокого уровня в поддержку этой практики при хирургии груди с использованием имплантатов необходимы дальнейшие исследования.

^а 2013 Опубликовано Elsevier Ltd от имени Британской ассоциации пластических, реконструктивных и эстетических хирургов.

* Этот доклад был представлен 20 января 2011 г. на конференции старших ординаторов Американского общества пластических хирургов.

* Автор, ответственный за переписку. Тел.: +1 507 284 4685; факс: +1 507 284 5994.

Адрес электронной почты: lemaine.valerie@mayo.edu (В. Лемейн).

Вступление

Часто отмечается боль в раннем послеоперационном периоде после субпекторальной установки расширителей ткани и имплантатов. Текущий стандарт лечения боли предполагает использование пероральных наркотиков. Хотя наркотики обычно эффективны, их использование связано с побочными эффектами, такими как тошнота, рвота, седативный эффект и запор. За прошедшие годы многочисленные методы уменьшения боли, связанной с субпекторальным размещением расширителей ткани и имплантатов, были испытаны с ограниченным успехом.^{1,6} Например, Sinow et al. экспериментировали с внутрисосудистыми инъекциями лидокаина в расширители тканей, но не смогли продемонстрировать какого-либо уменьшения боли при сравнении лидокаина с плацебо.¹ В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании McCarthy et al. оценивали влияние орошения карманов кеторолаком и бупивакаином на послеоперационную боль после субпекторального увеличения груди.⁷ Хотя тенденция к снижению показателей боли наблюдалась в первые 6 часов после операции у пациентов, которым выполняли ирригацию карманов, это различие не привело к снижению потребности в анальгетиках. Фактически, пациенты, получившие карманное орошение сообщили о более высоком употреблении в 1е3 дня, наркотиков, в то время как различий в употреблении наркотиков между не было отмечено в двух группах из 4е6 дней после операции.⁷ Ускоренный расширение² также было предложено сократить период экспансии с незначительным эффектом снижения общей болевой заболеваемости.

За последние 10 лет количество сообщений об использовании ботулинического токсина типа А (ВТХ-А) для облегчения боли в широком спектре клинических состояний значительно увеличилось. Одним из наиболее быстро распространяющихся показаний к применению ВТХ-А является лечение различных болезненных мышечных спазмов (например, паравертебрального мышечного спазма,⁸ фибромиалгия-миофасциальная боль,⁹

боль в височно-нижнечелюстном суставе,¹⁰ так далее.). Всплеск интереса к биологии и клиническому применению ВТХ-А отражается в количестве публикаций по этой теме за последние несколько лет.

Поэтому мы провели систематический обзор литературы, чтобы оценить и обобщить существующие данные об эффективности ВТХ-А для облегчения боли у женщин, которым была проведена субпекторальная установка расширителей ткани и грудных имплантатов.

Материалы и методы

Стратегия поиска литературы

Справочный медицинский библиотекарь провел поиск при участии авторов исследования. В MEDLINE, EMBASE и SCOPUS проводился поиск с момента их создания до декабря 2012 года для выявления исследований, в которых сообщается об эффективности периперационных инъекций ВТХА после операции на груди с использованием субпекторальных протезов. Основываясь на характеристиках, присущих базе данных, мы использовали варианты ключевых слов «хирургия груди» ИЛИ «заболевания груди» ИЛИ «маммопластика» ИЛИ «мастэктомия», И «ботулинические токсины» ИЛИ «ботулинический токсин типа А» И «грудные имплантаты». В MEDLINE при поиске использовались поля «Ключевые слова» и «Разбитые заголовки MeSH». Стратегия MEDLINE была переведена в контролируемый словарь, используемый EMBASE. В SCOPUS мы использовали оба

Тематические заголовки Medline и Embase, но в основном зависели от текстовых слов. Слова, обозначающие операцию на груди (маммопластика, увеличение, имплант *, протез *, реконструкция *, расширение, расширитель *), были объединены с терминами и аббревиатурами для ботулинического токсина А с акцентом на клинические испытания или слепые исследования.

Поиск ограничивался исследованиями людей, опубликованными на английском языке. Список литературы каждой найденной статьи был вручную просмотрен, чтобы захватить другие потенциально релевантные публикации.

Подборка статей

Два автора (SW и VL) независимо оценивали исследования на соответствие критериям. Неопределенности и несоответствия обсуждались и устранялись двумя авторами. Два рецензента согласились на 100% исследований, отобранных для включения.

Критерии включения

- (1) Публикации, оценивающие использование ВТХ-А после постмастэктомической протезной реконструкции груди. Хирургические процедуры могут включать одноэтапную и двухэтапную реконструкцию протеза груди и протезирование груди с использованием мышечно-кожной надстройки широчайшей мышцы спины.
- (2) Публикации, оценивающие использование ВТХ-А при субпекторальной увеличивающей маммопластике.
- (3) Периперационное введение внутримышечной инъекции ВТХ-А в область груди.

Критерий исключения

Исследования были исключены из этого обзора, если их тема была связана с использованием инфильтрации ВТХ-А при реконструкции груди или грудной стенки без установки подмышечных имплантатов или тканевых расширителей. Исследования на животных, обзорные статьи, отчеты о случаях, заключения экспертов и повторяющиеся записи были исключены из анализа.

Извлечение данных

Извлечение данных было выполнено одним автором (VL) и подтверждено независимо двумя авторами (SW и VL). Каждый рецензент оценивал, содержит ли каждая публикация данные по: 1) стране; 2) дизайн исследования; 3) размер выборки; 4) хирургическое вмешательство; 5) доза ВТХ-А, вводимая в грудь; 6) место укола; 7) количество мест инъекций на одну грудь; 8) время инъекции относительно операции; 9) инъекционная техника; 10) продолжительность наблюдения; 11) эффективность ВТХ-А в качестве основного результата исследования; 12) инструмент оценки боли; 13) процедурные осложнения; 14) результаты измерения.

Оценка качества

Оба рецензента независимо оценили каждую публикацию в соответствии с планом исследования. Для нерандомизированных исследований мы использовали шкалу New Castle Ottawa.¹¹ В этой шкале наблюдательные исследования оцениваются по трем категориям: отбор участников, сопоставимость исследовательских групп и установление интересующего результата. Для неконтролируемых

В исследованиях (т. е. серии случаев) мы оценивали качество исследования на основании того, включали ли исследования всех подходящих пациентов (т. е. нет явной систематической ошибки отбора исследуемой и сообщаемой выборки). Мы также оценивали во всех исследованиях полноту отчетов об исходах и осложнениях, связанных с ВТХ-А. Расхождения между двумя рецензентами были устранены путем совместной переоценки исходной статьи. Шкала оценки доказательств терапевтических исследований Американского общества пластических хирургов использовалась для классификации включенных исследований в соответствии с уровнем доказательности.¹² Мета-анализ не проводился из-за неоднородности включенных исследований с точки зрения дизайна и оценки результатов.

Результаты

Включенные исследования

Процесс выбора исследования изображен на **фигура 1**. Семь исследований соответствовали критериям включения (2 проспективные когорты, 3 ретроспективные когорты и 2 серии случаев). В пяти исследованиях оценивалась эффективность ВТХ-А и в качестве основного результата измерялось уменьшение боли. В исследованиях приняли участие 427 женщин: 91,8% получили интраоперационную инъекцию БТК-А во время реконструкции груди с помощью тканевого расширителя и 4,7% после увеличивающей маммопластики. Лишь 3,5% женщин получали инъекции БТК-А в послеоперационном периоде. Результаты исследований были опубликованы в период с 2004 по 2011 год. Пять из семи исследований были проведены в Соединенных Штатах, с дополнительными публикациями из Италии и Китая.

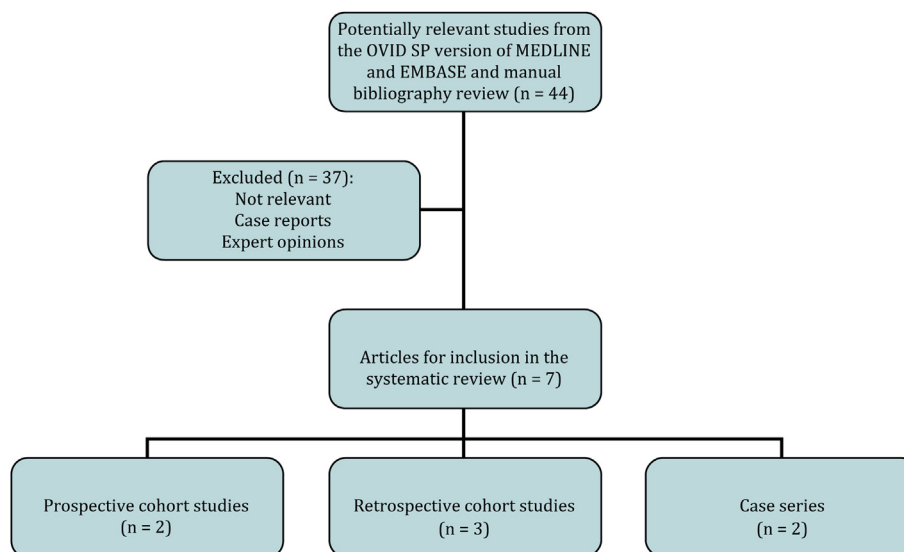
Характеристики исследования

Таблица 1 суммирует данные, полученные из каждого исследования. Количество субъектов в каждом исследовании варьировалось от двух до 293, всего 427 субъектов, включая контрольную. Возраст пациентов, включенных в эти исследования, варьировался от 24 до 70 лет со средним возрастом 51 год (расчет среднего возраста исключен из статей Altieri et al. и Zhibo et al. Из-за

недоступности данных). В четырех исследованиях сообщалось об использовании ВТХ-А при реконструкции груди с немедленной установкой расширителя после мастэктомии при раке груди, а в двух исследованиях изучали эффект при реконструкции с помощью имплантатов.^{13,14} Наконец, в одном исследовании сообщалось об использовании ВТХ-А при увеличении груди.¹⁵ Доза ВТХ-А, вводимая каждому пациенту, составляла от 75 до 100 единиц на грудь. Информация о методе восстановления лиофилизированного токсина была предоставлена в пяти из семи статей. Только одно исследование Bonei et al. использовало местный анестетик (лидокаин и бупивакаин, который обычно эффективен до 8 часов после инъекции) в качестве неназначенного разбавителя для инъекции ВТХ-А, однако в этом исследовании в конечном итоге не оценивалась послеоперационная боль среди субъектов. ВТХ-А вводили только в большую грудную мышцу в четырех исследованиях, тогда как в исследованиях, представленных Layueque et al. и Margulies et al. токсин вводили в большую грудную мышцу, переднюю зубчатую мышцу и прямую мышцу живота каждой груди. В публикации Figus et al., БТК-А вводили в верхнюю и нижнюю плечи груди без дополнительных уточнений. В большинстве исследований сообщалось о равномерной инфильтрации БТК-А во всех мышцах, однако только в трех исследованиях конкретно описывалось количество мест инъекций на грудь, которое варьировалось от двух до 15. В семи публикациях использовались четыре различных метода инъекций, причем прямая визуализация является наиболее распространенной и описана в четырех исследованиях. Методы чрескожных инъекций, инъекций под ЭМГ или эндоскопическим контролем были описаны в каждом из оставшихся исследований. Время инъекции чаще всего определялось во время операции, за исключением Figus et al. и O'Donnell, где пациенты получали лечение в послеоперационном периоде. Последующее наблюдение за пациентом после инъекции токсина было зарегистрировано в пяти исследованиях и составляло от двух недель до 4,5 лет. В большинстве исследований сообщалось о равномерной инфильтрации БТК-А во всех мышцах, однако только в трех исследованиях конкретно описывалось количество мест инъекций на грудь, которое варьировалось от двух до 15. В семи публикациях использовались четыре различных метода инъекций, причем прямая визуализация является наиболее распространенной и описана в четырех исследованиях. Методы чрескожных инъекций, инъекций под ЭМГ или эндоскопическим контролем были описаны в каждом из оставшихся исследований. Время инъекции чаще всего определялось во время операции, за исключением Figus et al. и O'Donnell, где пациенты получали лечение в послеоперационном периоде. Последующее наблюдение за пациентом после инъекции токсина было зарегистрировано в пяти исследованиях и составляло от двух недель до 4,5 лет. В большинстве исследований сообщалось о равномерной инфильтрации БТК-А во всех мышцах, однако только в трех исследованиях конкретно описывалось количество мест инъекций на грудь, которое варьировалось от двух до 15. В семи публикациях использовались четыре различных метода инъекций, причем прямая визуализация была наиболее распространенной и описана в четырех исследованиях. Методы чрескожных инъекций, инъекций под контролем ЭМГ или под эндоскопическим контролем были описаны в каждом из оставшихся исследований. Время инъекции чаще всего определялось во время операции, за исключением Figus et al. и O'Donnell, где пациенты получали лечение в послеоперационном периоде. Последующее наблюдение за пациентом после инъекции токсина было зарегистрировано в пяти исследованиях и составляло от двух недель до 4,5 лет. Только в трех исследованиях конкретно описывалось количество мест инъекций на грудь, которое варьировалось от двух до 15. В семи публикациях использовались четыре различных метода инъекций, причем прямая визуализация была наиболее распространенной и описывалась в четырех исследованиях. Методы чрескожных инъекций, инъекций под контролем ЭМГ или под эндоскопическим контролем были описаны в каждом из оставшихся исследований. Время инъекции чаще всего определялось во время операции, за исключением Figus et al. и O'Donnell, где пациенты получали лечение в послеоперационном периоде. Последующее наблюдение за пациентом после инъекции токсина было зарегистрировано в пяти исследованиях и составляло от двух недель до 4,5 лет.

Качество обучения

Шкала New Castle Ottawa использовалась для оценки качества каждой публикации из-за ее высокой достоверности содержания и



фигура 1 Схема стратегии поиска включенных и исключенных статей.

Таблица 2 Качество обучения.

Автор (год)	Качество обучения (Шкала Нового Замка Оттавы)	IRB одобрение	финансирование сообщил	Последовательный пациенты включены	Исход оценщик сообщил
Altieri A. et al. (2006) Boneti	4★	NS	NS	NS	NS
C. et al. (2011) Figus A. et	4★	NS	да	да	да
al. (2009) Layeeque R. et al.	4★	NS	NS	Нет	NS
(2004) Marguiles A. et al.	7★	да	да	да	NS
(2005) O'Доннелл (2011)	3★	да	да	да	NS
	1★	NS	NS	NS	NS
Zhibo X. et al. (2009)	3★	да	NS	NS	NS

H.C.: не указано.

межэкспертная надежность (Таблица 2).¹¹ Исследование Layeeque и другие. набрал семь звезд из девяти возможных по этой шкале. Субъекты исследования, получавшие ВТХ-А, были репрезентативными для критериев включения, необлученная когорта была взята из тех же субъектов, что и группа ВТХ-А, и исследование контролировало важные факторы, включая возраст, размер расширителя и объем расширения. Кроме того, в исследовании оценивались результаты с использованием визуальной аналоговой шкалы боли, и было достигнуто полное наблюдение за всеми пациентами. Исследования Boneti et al. и Фигус и др. получили более низкие оценки в четыре звезды, в частности, из-за более низкой сопоставимости когорт из-за того, что не учитывались важные факторы, которые могли повлиять на результат исследования. Altieri et al. аналогично получил четыре звезды из-за плохого отбора участников. Исследования Marguiles et al. и Zhibo et al. получил три звезды из-за недостатков в отборе пациентов и сопоставимости исследуемых групп. Наконец, публикация O'Donnell et al. получил самый низкий балл из-за слабых мест во всех категориях, оцениваемых по шкале.

Об утверждении IRB было сообщено только в трех исследованиях в этом обзоре, и точно так же только в трех исследованиях документально подтвержден источник их финансирования (Таблица 2). Отсутствие осложнений, связанных с ВТХ-А, было упомянуто только в двух исследованиях, но не было предоставлено никакой информации о мониторинге нежелательных явлений или отчетности (Таблица 3). Удовлетворенность пациентов и сообщаемое пациентом физическое благополучие после инъекций ВТХ-А также не оценивались ни в одной из включенных публикаций.

Критерии оценки

Из пяти исследований, которые оценивали эффективность ВТХ-А в качестве основного результата исследования, только три оценивали контроль послеоперационной боли, включая Layeeque et al., Zhibo et al. и Altieri et al.

Layeeque et al. сообщили, что группа ВТХ-А значительно лучше справилась с болью в послеоперационном периоде (оценка 3 1 против 7 2; $P < 0,0001$), на начальном этапе (оценка 2 2 против 6 3; $p Z 1.6 10 (6)$) и окончательное разложение (1 1 против 3 2; $p Z 0,009$). Объем расширения за сеанс было больше, поэтому сеансов расширения требовалось меньше в группе ВТХ-А. Наблюдалось значительное увеличение употребления наркотиков контрольными пациентами в первые 24 года, как начальные, так и заключительные. периоды расширения. Есть не были связаны с ВТХ-А осложнения.

В исследовании, опубликованном Zhibo et al., Послеоперационный боль оценивалась по трехбалльной шкале (легкая, умеренная

и существенно) через две недели после субпекторальной установки имплантата и односторонней интраоперационной грудной инъекции ВТХ-А.¹⁹ Оценка боли в обработанной груди была улучшена по сравнению с противоположной грудью у всех субъектов когорты (20/20 пациентов с легкой болью в обработанной груди по сравнению с 19/20 пациентов с сильной болью в нелеченой груди). Аналогичным образом, Altieri et al. объективно продемонстрировал уменьшение боли у пациентов, получавших ВТХ-А, с помощью анкеты боли.

Фигус и др. сообщили о влиянии инъекций ВТХ-А на мышечные спазмы у женщин, перенесших реконструкцию груди с использованием имплантатов широчайшей мышцы бедра и подпекторальных имплантатов. Субъективное улучшение или облегчение боли, связанное с мышечными спазмами, наблюдалось у всех пациентов, однако без использования шкалы оценки боли. O'Доннелл и др. сообщили о серии случаев двух пациентов, которые продемонстрировали субъективное улучшение мышечных спазмов после приема только ВТХ-А или в комбинации с диспортом. Наконец, исследования Boneti et al. и Маргулис и др. не оценивали эффективность ВТХ-А как первичный результат, а также не оценивали боль субъективно или объективно. Ни в одном из включенных исследований не сообщалось о серьезных побочных эффектах ВТХ-А.

Обсуждение

Тенденции реконструкции груди в Соединенных Штатах показывают, что все больше женщин с диагнозом рака груди выбирают реконструкцию груди на основе имплантатов, которая обычно включает использование расширителей ткани в качестве первого этапа. Несмотря на общепризнанные преимущества этой реконструктивной техники, субпекторальное размещение расширителей ткани связано со значительной болью и дискомфортом в ближайшем послеоперационном периоде и во время фазы расширения ткани, которая может длиться несколько месяцев.^{20e23} Это может негативно сказаться на физическом самочувствии в процессе реконструкции груди. За прошедшие годы были опробованы многочисленные методы уменьшения боли, связанной с процессом расширения тканей, и они дали неудовлетворительные результаты.^{1e6,27}

Хотя в настоящее время существует семь утвержденных FDA показаний для клинического использования ВТХ-А (1eШейная дистония, 2 e Тяжелый первичный подмышечный гипергидроз, 3 e Косоглазие, 4 e Блефароспазм, 5 e Временное улучшение внешнего вида глabellaрных морщин от средней до сильной, 6 e Хроническая мигрень, 7 лет e Спастичность верхних конечностей), использование ВТХ-А не по назначению

Таблица 3 Измерение результата.

Автор (год)	Продолжительность последующих действий	Эффективность ВТХ-А является основным результатом исследования	Инструмент оценки боли	Специфическая процедура осложнения
Альтиери А. и другие. (2006)	NS	Да: (i) боль, (ii) Скорость расширения, (iii) Подвижность рук	Опросник	NS
Бонети К. и другие. (2011)	31,8 22,5 месяца	Нет	Нет	NS
Фигус А. и другие. (2009)	12 месяцев	Да: (i) Лечение подергивания мышц, (ii) Лечение деформации контура груди	NS	NS
Лайек Р. и другие. (2004)	NS	послеоперационная боль	(i) Визуальная аналоговая шкала боли от 0 до 10, (ii) Продолжительность пребывания в больнице, (iii) Тип и доза использованного наркотика, (iv) Боль во время начального расширения, (v) Боль во время окончательного расширения, (vi)% достигнутого целевого объема, (vii) Скорость незапланированного экспандера	Никто
Маргилес А. и другие. (2005)	7.9 5,4 месяца	Нет	удаление из-за боли Нет	NS
О'Доннелл (2011)	1е3 месяца	Да: лечение мышечного спазма	Нет	NS
Жибо Х. и другие. (2009)	2 недели	да	Трехбалльная шкала	Никто

Н.С.: не указано.

быстро вышла за рамки этих утвержденных клинических условий. Нервно-мышечные и обезболивающие эффекты ВТХ-А были изучены при широком спектре заболеваний, а именно для предотвращения образования морщин, лечения спастичности, связанной с такими расстройствами, как инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и церебральный паралич. Недавно были опубликованы новые данные об использовании ВТХ-А для лечения мигрени и нарушений опорно-двигательного аппарата.^{24e26 год} Более того, использование ВТХ-А при кожно-мышечной грыже было изучено на животных.^{27,28} В исследовании *elik et al.* показали, что ВТХ-А может предотвращать сокращение кожно-мышечных волокон, тем самым стабилизируя мышцы на ножках.^{27,28} Используя экспериментальную модель на животных, *Chenwang et al.* изучал влияние ВТХ-А на расширение тканей.^{27,28} Было обнаружено, что ВТХ-А может устранять изометрические мышечные сокращения и значительно увеличивать скорость расширения кожно-мышечных лоскутов.

Преимущества ВТХ-А в этой ситуации биологически вероятны. Онаботулинотоксин А или ботулинический токсин типа А является одним из нейротоксинов, продуцируемых грамположительными анаэробными *Clostridium botulinum* бактерии, вызывающие ботулизм. Обратимо ингибируя высвобождение нейромедиаторов в нервно-мышечном соединении, ВТХ-А обладает как обезболивающими, так и паралитическими свойствами. При внутримышечном введении в терапевтических дозах ВТХ-А вызывает химическую денервацию мышц, что приводит к локальной мышечной слабости. Этот эффект наступает в течение от нескольких дней до одной недели после

инъекции, достигает пика в течение двух недель и длится несколько недель, прежде чем достичь плато, а затем постепенно вернуться к исходным уровням сокращения мышц.²⁹ Клинические эффекты длятся от трех до четырех месяцев после каждой инъекции. Изначально считалось, что обезболивающее действие ВТХ-А связано с его влиянием на сокращение мышц. Однако недавнее исследование *in vitro* дорсальных нейронов эмбрионов крысы подтвердило, что ВТХ-А ингибирует высвобождение вещества Р, нейромедиатора, связанного с болью и воспалительными реакциями.³⁰

Высвобождение вещества Р происходит в синапсах афферентных ноцицепторов в заднем роге спинного мозга и является важным регулятором передачи болевых импульсов в мозг. Обезболивание происходит при подавлении возбуждающих нейромедиаторов, таких как вещество Р.^{31 год} Более того, это обезболивающее свойство ВТХ-А все чаще подтверждается несколькими клиническими наблюдениями: сообщалось об облегчении боли с помощью инъекций ВТХ-А при мигрени, головной боли,¹

хроническая тазовая боль,^{3,6,32,33} хронический теннисный локоть,³⁴ и послеоперационное обезболивание для коррекции удлинения нижних конечностей,^{4,5} среди прочего. Эти наблюдения предполагают антиноцицептивное действие ВТХ-А, которое, по-видимому, не зависит от его паралитического эффекта, основанного на блокаде нервно-мышечного соединения.

Результаты, сообщаемые пациентами, важны при большинстве расстройств, при которых ВТХ-А используется в качестве терапии, поскольку клинические показатели не всегда легко переносятся на пациента.

выгоды. Считается, что уменьшение боли и улучшение физического самочувствия способствуют повышению качества жизни (QoL) женщин, решивших провести реконструкцию груди.^{35 год} Недавний систематический обзор Jankovic et al. подчеркнули клинически значимое влияние ВТХ-А на качество жизни пациентов, получавших это средство. В этом систематическом обзоре влияние ВТХ-А на качество жизни оценивалось в 48 исследованиях при 16 различных состояниях. Доказательства, предоставленные этими исследованиями, варьировались от рандомизированных контролируемых исследований до серий случаев. Во всех этих исследованиях, кроме семи, сообщалось о преимуществах ВТХ-А по сравнению с исходным уровнем или плацебо. Интересно, что в четырех исследованиях 100% пациентов оценили лечение ВТХ-А как успешное или очень эффективное. Эти результаты были получены, несмотря на использование различных шкал, дизайнов исследований, компараторов, определений исходов и неоднородности внутри и между расстройствами. ВТХ-А был однородно связан с преимуществами при различных расстройствах и оцененными пациентами категориями качества жизни.³⁶

В этом систематическом обзоре литературы были опубликованы только два исследования о влиянии использования ВТХ-А на боль во время реконструкции груди с помощью имплантата. В ретроспективном когортном исследовании, опубликованном Layeeque et al., Авторы сообщили о значительном уменьшении боли после операции и во время расширения тканей с использованием визуальной аналоговой шкалы боли. Аналогичным образом Zhibo et al. сообщили о снижении уровня послеоперационной боли по трехбалльной шкале. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что ВТХ-А может значительно уменьшить болевые ощущения, связанные с расширением тканей. Однако из этих двух отчетов трудно сделать какие-либо надежные выводы относительно безопасности и эффективности этой практики, поскольку они не имеют сравнения с контрольными группами и недостаточно эффективны.

В целом, мы отметили несоответствие в способах оценки показателей результатов; Также присутствовали несоответствия в отчетах о результатах, что исключает возможность сравнения результатов между исследованиями. Такие детали, как общая частота осложнений, мониторинг и отчетность по нежелательным явлениям, тяжесть осложнений и факторы риска неблагоприятных исходов, часто пропускались. Кроме того, все исследования, включенные в этот обзор, страдали от потенциальной систематической ошибки отбора и отсутствия слепоты. Удовлетворенность пациентов и качество жизни, которые являются важными критериями исхода операции на груди, в этих исследованиях не сообщались.

Важно отметить, что исследования, включенные в этот обзор, оказались неоднородными в отношении минимальной эффективной дозы ВТХ-А. Определение минимальной эффективной дозы токсина зависит от мышечной массы, плотности нервно-мышечных соединений и индивидуальной восприимчивости. Смертельная доза токсина, вызывающая смерть 50% людей, по оценкам, составляет от 2800 до 3500 ЕД.¹⁵ В рассмотренных исследованиях доза ВТХ-А, вводимая в каждую грудь, варьировалась от 75 до 100 единиц. В двойном слепом рандомизированном исследовании, оценивающем влияние ВТХ-А на спастическую боль в плече после инсульта, Marco et al. продемонстрировали, что инъекция 500 ЕД ВТХ-А в пораженную большую грудную мышцу была безопасной и увеличивала вероятность облегчения боли в плече примерно в 2,5 раза.³⁷ Эта доза была выбрана на основе текущих международных рекомендаций для «больших» мышц, и авторы не сообщили о значительных побочных эффектах. Стоимость инъекций ВТХ-А должна быть серьезно рассмотрена в этой ситуации, и его использование должно быть основано хорошо контролируруемыми статистически достоверными данными.

исследования, которые демонстрируют явную пользу от его использования в этой группе населения, особенно в условиях сокращения ресурсов на медицинское обслуживание.

Способ введения, количество и расположение мест инъекций на грудь также являются важными факторами при использовании ВТХ-А. Продолжительность клинического ответа зависит от введенной дозы токсина, а также от размера и плотности нервно-мышечных соединений обрабатываемой мышцы. Клинический эффект может длиться от двух до шести месяцев с восстановлением нервно-мышечного соединения в 3 года.^{6б} месяцев. Распространение токсина происходит от места инъекции к прилегающим областям, а предполагаемая площадь распространения составляет 4,5 см.^{2.37} Следовательно, несколько участков инъекций могут быть более эффективными, чем введение выбранной дозы в одно место. Следует дополнительно оценить, следует ли ограничивать инъекцию ВТХ-А большой грудной мышцей или введение токсина должно включать переднюю зубчатую мышцу и прямую мышцу живота. Наконец, добавление местного анестетика, такого как лидокаин или бупивакаин, к ВТХ-А может также затруднить оценку боли, если ее оценивать в ближайшем послеоперационном периоде, когда эти лекарства действуют.

Выводы

Практика, основанная на фактических данных, учитывает опубликованные исследования, опыт поставщиков услуг и предпочтения пациентов. Результаты этого систематического обзора показывают, что, хотя потенциал терапевтического использования ВТХ-А в качестве анальгетического средства хорошо изучен для решения широкого круга клинических проблем, имеется мало опубликованных исследований высокого качества, оценивающих эффективность и безопасность препарата. ВТХ-А для снятия послеоперационной боли, связанной с субпекторальным размещением расширителей ткани и грудных имплантатов. Похоже, что существует мало признаков серьезных побочных эффектов, связанных с этой практикой; однако это может быть отражением отсутствия в доступной литературе данных по мониторингу конкретных нежелательных явлений. Требуется дальнейшее надлежащим образом проведенные и зарегистрированные рандомизированные испытания, обеспечивающие высокий уровень доказательств, оценивающих эффективность и безопасность этой практики.

Заявление о конфликте интересов

Никто.

Благодарности

Авторы заявляют, что не было источников финансирования исследования или публикации этого исследования.

использованная литература

1. Sinow JD, Cunningham BL. Внутрипросветный лидокаин для обезболивания после расширения ткани: двойное слепое проспективное исследование реконструкции груди. Энн Пласт Сург 1992;28:320e5.
2. Pusic AL, Cordeiro PG. Ускоренный подход к расширению тканей для реконструкции груди: опыт работы с

- Интраоперационное и быстрое послеоперационное расширение на 370 реконструкциях. *Пласт Реконстр Сург* 2003;111:1871 г.e5.
3. Маккарти СМ, Cordeiro PG, Disa JJ, Mehrara BJ, Pusic AL. Влияние реконструкции груди на онкологическую эффективность лучевой терапии. *Энн Пласт Сург* 2008;61:585.
 4. Мэй-младший JW, Bucky LP, Sohoni S, Ehrlich HP. Сравнение гладких и текстурированных имплантатов-экспандеров: двойное слепое исследование качества капсул и дискомфорта у пациентов с одновременной двусторонней реконструкцией груди. *Энн Пласт Сург* 1994; 32:225e32 [обсуждение 32e3].
 5. Raposio E, Santi PL. Местное применение ДМСО в качестве дополнения к расширению тканей при реконструкции груди. *Bgr J Plast Surg* 1999;52:194e7.
 6. Туран Э., Санделин К. Местная инфильтрация анестезии субпекторальными постоянными катетерами после немедленной реконструкции груди с помощью имплантатов: пилотное исследование. *Scand J Plast Reconstr Surg Ручная хирургия* 2006;40:136e9.
 7. Маккарти СМ, Пусик А.Л., Идальго Д.А. Эффективность орошения карманов бупивакаином и кеторолаком при увеличении груди: рандомизированное контролируемое исследование. *Энн Пласт Сург* 2009;62:15e7.
 8. Фостер Л., Клапп Л., Эрикссон М., Джаббари Б. Ботулинический токсин А и хроническая боль в пояснице: рандомизированное двойное слепое исследование. *Неврология* 2001;56:1290e3.
 9. Lang AM. Терапия ботулиническим токсином при миофасциальных болевых расстройствах. *Карр Боль Головная боль Представитель* 2002;6:355e60.
 10. Тан Е.К., Янкович Дж. Лечение тяжелого бруксизма ботулотоксином. *J Am Dent Assoc* 2000;131:211e6.
 11. Уэллс Г.А., Ши Б., О'Коннелл Д. и др. Шкала Ньюкасла-Оттавы (NOS) для оценки качества нерандомизированных исследований в метаанализах. http://www.ohri.ca/programs/Clinical_epidemiology/oxford.asp.
 12. АСПС. Шкала доказательности терапевтических исследований.
 13. Альтиери А., Бронго С., Меле С.М., Аморосо А., Д'Андреа Ф. Ботулотоксин в реконструкции груди [La tossina botulinica nella ricostruzione mammaria]. *Итальянская Ривиста ди Хирургия Пластика* 2006;38:127e30.
 14. Boneti C, Yuen J, Santiago C и др. Онкологическая безопасность кожных или тотальных мастэктомий сосков с немедленной реконструкцией. *J Am Coll Surg* 2011;212:686e93.
 15. Layeeque R, Hochberg J, Siegel E, et al. Инфильтрация ботулинического токсина для снятия боли после мастэктомии и экспандера реконструкция. *Энн Сург* 2004;240:608e13 13e4. [обсуждение]
 16. Маргулис А.Г., Хохберг Дж., Кеппле Дж. И др. Всего бережный к коже мастэктомия без сохранения соскаекомплекс ареолы. *Am J Surg* 2005; 190:907e12.
 17. Figus A, Mazzocchi M, Dessy LA, Curinga G, Scuderi N. Лечение мышечных деформаций сокращения с помощью ботулинического токсина типа А после реконструкции груди с помощью имплантата широчайшей мышцы спины и подпекторального имплантата. *J Plast Reconstr Aesthet Surg JPRAS* 2009;62:869e75.
 18. О'Доннелл С. Спазмы грудных мышц после мастэктомии успешно лечатся инъекциями ботулотоксина. *PM R* 2011;3:781e2.
 19. Zhibo X, Miao Z. Инфильтрация ботулинического токсина типа А для контроля боли после увеличения груди. *Пласт Реконстр Сург* 2009; 124:263e4e.
 20. Чанг Ш., Мета В., Лэнгфорд РМ. Острая и хроническая боль после операции на груди. *Острая боль* 2009;11:1e14.
 21. Graham LE, McGuigan C, Kerr S, Taggart AJ. Комплексный регионарный болевой синдром после мастэктомии. *Ревматол Инт* 2002;21:165e6.
 22. Chevillat A, Tchou J. Препятствия на пути к реабилитации после операции по поводу первичного рака груди. *J Surg Oncol* 2007;95:409e18.
 23. Вадивелу Н., Шрек М., Лопес ПАДЖ, Кудумуди Г., Нараян Д. Боль после мастэктомии и реконструкции груди. *Am Surg* 2008;74:285e96.
 24. Беманд Р.А., Такер Т., Гуюрон Б. Одноцентровая инъекция ботулинического токсина типа А для устранения триггерных точек мигрени. *Головная боль* 2003;43:1085e9.
 25. Вонг С.М., Хуэй А.С., Тонг П.Й. и др. Лечение бокового эпикондилита ботулотоксином: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Энн Интерн Мед* 2005;143:793e7.
 26. Мисава С., Хаякава С., Химуро К. и др. Миоклонус спинного мозга в околоточных мышцах после мастэктомии по оценке с помощью FDG-PET. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:527e9.
 27. Elik E, Tercan M, Uzunismail A, Saglam A. Универсальность ботулинического токсина: использование для стабилизации гребешков на ножках. *Пласт Реконстр Сург* 2006;117:462e7.
 28. Chenwang D, Shiwei B, Dashan Y, et al. Применение ботулотоксина типа А при расширении кожно-мышечной оболочки. *Пласт Реконстр Сург* 2009;124:1450e7.
 29. Брин М.Ф. Ботулинический токсин: химия, фармакология, токсичность, иммунология. Поддержание мышечных нервов 1997;6:5146e68.
 30. Пуркисс Дж., Уэлч М., Дауард С., Фостер К. Стимулированное капсаицином высвобождение вещества Р из культивируемых нейронов ганглиев задних корешков: участие двух различных механизмов. *Биохим Фармакол* 2000;59:1403e6.
 31. Кидд Б.Л., Городской Лос-Анджелес. Механизмы воспалительной боли. *Bgr J Anaesth* 2001;87:3e11.
 32. Томсон А.Дж., Джарвис С.К., Ленарт М., Эбботт Дж. А., Ванкаилли Т.Г. Использование ботулинического токсина типа А (BOTOX) для лечения трудноизлечимой хронической тазовой боли, связанной со спазмом мышц, поднимающих задний проход. *BJOG* 2005;112:247e9.
 33. Гудвин С.Дж., Маккарти С.М., Пусик А.Л. и др. Осложнения у курильщиц после постмастэктомической реконструкции груди экспандером / имплантатом. *Энн Пласт Сург* 2005;55:16e9 [обсуждение 19e20].
 34. Эбботт Дж. А., Джарвис С. К., Лион С. Д., Томсон А., Ванкаил Т. Г.. Ботулинический токсин типа А при хронической боли и спазме тазового дна у женщин: рандомизированное контролируемое исследование. *Акушер Гинеколь* 2006; 108:915e23.
 35. Пусик А.Л., Чен С.М., Кано С. и др. Измерение качества жизни в косметической и реконструктивной хирургии груди: систематический обзор инструментов результатов, сообщаемых пациентами. *Пласт Реконстр Сург* 2007;120:823e37.
 36. Янкович Дж., Эскенази А., Фелингс Д. и др. Основанный на фактах обзор результатов лечения ботулиническим токсином типа А, о которых сообщают пациенты. *Клин Нейрофармакол* 2004;27:234e44 год.
 37. Марко Э., Дуарте Э., Вила Дж. И др. Эффективен ли ботулинический токсин типа А при лечении спастической боли в плече у пациентов после инсульта? Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *J Rehabil Med Off J UEMS Eur Board Phys Rehabil Med* 2007;39: 440e7.