УДК 616.8-08

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

Дорофеев А.Л., Коренева П.В., Сорголь А.Е., Шульга Т.В.

ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России, Хабаровск, e-mail: fesmu-ovp@yandex.ru

Использование в клинической практике ботулинического токсина типа А (БТА) в качестве лекарственного препарата начительно расширяет терапевтические возможности. В настоящее время имеется более 100 показаний для лечения с испольованием БТА. Этот уникальный препарат используется врачами разных специальностей: неврологов, косметологов, дерматологов, пластических хирургов, офтальмологов, стоматологов, ортопедов, ортодонтов, отоларингологов, онкологов, реабилитологов, гастроэнтерологов, урологов, проктологов, гинекологов. Уникальный механизм действия БТА, локальность воздействия, возможность введения в любую доступную зону, хорошая переносимость лечения, безопасность, отсутствие системных побочных эффектов и большая продолжительность действия определяют клиническую ценность ботулотоксина. Однако препараты этой группы не лишены побочных эффектов и имеет ряд противопоказаний. Так, применение ботулотоксинов противопоказано при миастении, миастеническом и миастенополобном синдромах, воспалительных процессах в месте инъекций, гемофилии, беременности, лактации, повышенной чувствительности к компонентам препарата. Побочные эффекты зависят от локализации инъецированных мышц, дозы препарата и опыта специалиста. Несмотря на то, что побочные эффекты нетяжелые, не требуют лечения и проходят самостоятельно в течение 2-4 недель, потенциальный риск возникновения нежелательных явлений при назначении препаратов ботулотоксина требует тщательной оценки соотношения польза/риск у пациентов в различных возрастных группах на основе доказательной медицины. В статье исследуется место препаратов ботулотоксина типа А в лечении цервикальной дистонии, хронической мигрени, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, экстрапирамидных заболеваний, детского церебрального паралича, постинсультной спастичности.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа A (БТА), цервикальная дистония, хроническая мигрень, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, экстрапирамидные заболевания, детский церебральный паралич, постинсультная спастичность

BOTULIN THERAPY IN A CLINICAL PRACTICE

Dorofeev A.L., Koreneva P.V., Sorgol A.E., Shulga T.V.

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, e-mail: fesmu-ovp@yandex.ru

Botulin toxin, type A (BTA) has started to be widely used as a medication with a variety of indications. At present, there are over 100 indications for BTA usage. This unique medication is used by the doctors of many specialties: neurologists, dermatologists, plastic surgeons, ophthalmologists, dentists, prosthetic dentists, orthodontists, otolaryngologists, oncologists, rehabilitologists, gastroenterologists, urologists, proctologists, gynecologists and by beauticians. A unique mechanisms of BTA, local application effect, possibility of introduction into any available zone, good tolerability, safety, lack of systemic side effects and a long effect duration make botulin toxin a valuable medication. Nevertheless, medications of this group have adverse effects and contraindications. Botulin toxin is contraindicated in case of myasthenia, myasthenic conditions and disorders, inflammatory processes in the injection site and hemophilia, pregnancy, during lactation period, and high sensitivity to the medication. Side effects depend on the localization of the muscles used for injection, dosage, and doctor's experience. Regardless of the fact that side effects are mild, do not require special therapy and subside without treatment in 2-4 weeks, a potential risk of adverse reactions to botulin toxin necessitate a thorough assessment of risk-benefit ratio in patients of different age groups considering evidence-based medicine. The article analyses the place of BTA in the treatment of cervical dystonia, chronic migraine, neurogenic bladder dysfunction, extrapiramidal diseases, children celebral palsy, post-stroke spastics.

Keywords: botulin toxin, type A (BTA), cervical dystonia, chronic migraine,neurogenic bladder dysfunction, extrapiramidal diseases, children celebral palsy, post-stroke spastics

Лечение пациентов с использованием ботулинического токсина типа А (ботулинический токсин типа А – далее БТА) в качестве лекарственного препарата широко используется в клинической практике. В настоящее время имеется более 100 показаний для лечения с испольованием БТА. Этот уникальный препарат используется врачами разных специальностей: неврологами, косметологами, дерматологами, пластическим и хирургами, офтальмологами, стоматологами, ортопедами, ортодонтами, отоларингологами, онкологами, реабилитологами, гастроэнтерологами, Уникальный проктологами, гинекологами. Уникальный

механизм действия БТА, локальность воздействия, возможность введения в любую доступную зону, хорошая переносимость лечения, безопасность, отсутствие системных побочных эффектов и большая продолжительность действия определяют клиническую ценность ботулотоксина.

Целью нашей работы являлся литературный обзор по оценке эффективности ботулинотерапии при лечении часто встречающейся патологии.

Фармакология использования БТА

Первый этап действия ботулинического токсина – специфическое связывание

молекулы с пресинаптической мембраной (процесс занимает 30 мин). Второй этап — интернализация связанного токсина в цитозоль посредством эндоцитоза. После интернализации легкая цепь действует как цинкзависимая протеаза цитозоля, избирательно расщепляя SNAP-25, что на третьем этапе приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинергических нейронов. Конечным эффектом этого процесса является стойкая хемоденервация.

При внутримышечном введении развивается 2 эффекта: прямое ингибирование экстрафузальных мышечных волокон, посредством ингибирования альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса, и ингибирование активности мышечных веретен, посредством торможения гаммамотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Уменьшение гамма-активности ведет к расслаблению интрафузальных волокон мышечного веретена и снижает активность la-афферентов [27].

БТА приводит к снижению активности мышечных рецепторов растяжения и эфферентной активности альфа- и гамма-мотонейронов подавляет нейрогенное воспаление; ингибирует высвобождение субстанции Р и глутамата, что приводит к выраженным расслаблением мышц в месте инъекции и значительным уменьшением боли [2, 10, 27].

Процесс внедрения токсина в пресинаптическое окончание и блокады пресинаптической мембраны занимает от 1-х до 3-х суток, поэтому клинический эффект начинает проявляться не сразу, а через несколько дней после инъекции [29].

Особенности использования

Однако данная группа препаратов не лишена побочных эффектов и имеет ряд противопоказаний. Так, применение ботулотоксинов противопоказано при миастении, миастеническом и миастеноподобном синдромах, воспалительных процессах в месте инъекций, гемофилии, беременности, лактации, повышенной чувствительности к компонентам препарата. Побочные эффекты зависят от локализации инъецированных мышц, дозы препарата и опыта специалиста [6, 29].

Побочные эффекты обычно нетяжелые, не требуют лечения и проходят самостоятельно в течение 2–4 недель [5, 7]. Так же необходимо помнить и о вторичной резистентности к препарату, для профилактики которой рекомендуют делать интервал между сессиями инъекций не менее 12 недель [26].

Риск возникновения нежелательных явлений при назначении препаратов боту-

лотоксина требует тщательной оценки соотношения польза/риск у пациентов в различных возрастных группах на основе доказательной медицины [20].

Цервикальная дистония (ЦД)

Распространенность цервикальной дистоний составляет 30 случаев фокальных форм на 100000 населения [22].

Программа лечения цервикальной дистонии (далее ЦД) включает фармакотератию (препараты, воздействующие на обмен дофамина, катехоламинов, ацетилхолина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты и других биологически активных веществ, препараты леводопы), физиолечение, мануальную терапию, хирургические методики (периферические операции (цервикальную радикотомию, декомпрессию добавочного нерва, селективную денервацию и ризотомию, миоэктомию), глубокую стимуляцию мозга (DBS – Deep Brain Stimulation, нейромодуляция)) [9].

К нелекарственным методам и реабилитации относятся: кинезитерапия, лечебная физическая культура (далее ЛФК), ЛФК в бассейне, мягкий релаксирующий массаж, комплексы сенсорного переобучения, биологической обратной связи, ИРТ.

Инъекции БТА являются основой патогенетического лечения ЦД. При ротационных вариантах ЦД наибольшую дозу вводят в ипсилатеральную ременную мышцу головы (m. splenius capitis) и контрлатеральную грудино-ключичнососцевидную (m. sternocleidomastoideus). Остальную дозу распределяют по мере возможности и необходимости между другими дистоническими мышцами (трапециевидные (m. trapezius)), передние лестничные мышцы (m. scalenus anterior), мышцы, поднимающие лопатку, (m. levator scapulae) [16].

Длительность эффекта при использовании ботулинотерапии в лечении цервикальной дистонии составляет 3-4 месяца [11].

Для повышения эффективности лечения необходимо назначение препаратов ГАМК-ергического действия (клоназепам (Clonazepam), баклофен (Baclofenum)), ортопедической коррекции, коррекции позных нарушений и патологических моторных стереотипов [11].

Хроническая мигрень (ХМ)

По литературным данным 75–80% в популяции развитых стран хотя бы один раз в жизни перенесли приступ цефалгии, чаще возникающий в возрасте 18–33 лет. Распространенность хронической мигрени (далее XM) в общей популяции составляет около 2,0% [1].

Распространенность мигрени колеблется у женщин в пределах от 11 до 25%, у мужчин — от 4 до 10%; обычно впервые проявляется в возрасте от 10 до 20 лет. В возрасте 35—45 лет частота и интенсивность мигренозных приступов достигают максимума, после 55—60 лет у большинства больных мигрень прекращается. У 60—70% больных мигрень имеет наследственный характер [17].

Программа лечения мигрени включает:

- 1. Бета-адреноблокаторы и средства, обладающие альфа-адреноблокирующим эффектом,
 - 2. Блокаторы кальциевых каналов,
- 3. Антидепрессанты: ТЦА (трициклические антидепрессанты), СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина),
- 4. НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты),
 - 5. Антиконвульсанты [18].

В лечении ХМ большое место занимают и нелекарственные методы. Обычно они позволяют ускорить эффект и снизить дозы принимаемых препаратов. Большую роль играет иглорефлексотерапия. Эффективность этого метода была доказана в ходе крупных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний. Психотерапия помогает снизить выраженность тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ХМ, а также помочь им адаптироваться к жизни без боли. Большое значение играет также формирование новой реакции на стресс, который является важным провокатором приступов мигрени. С целью обучения методам релаксации используется метод биологической обратной связи. Для лечения проблем в области шейного отдела позвоночника используются мягкие мануальные и остеопатические техники, а также постизометрическая релаксация. Также применяются рефлексотерапия, массаж мышц головы и шеи, разнообразные физиотерапевтические пособия.

Места введения БТА при хронической мигрени: мышца-нахмуриватель брови (m. corrugator supercili), мышца гордецов (m. procerus). Лобная мышца (venter frontalis m. occipitofrontalis), шейные паравертебральные мышцы (m. paravertebralis). Затылочная мышца (venter occipitalis m. occipitofrontalis), трапециевидная мышца (m. trapezius). Височная мышца (m. temporalis) [3].

Длительность эффекта при использовании ботулинотерапии достигает 4–6 месяцев [2].

Прием антидепрессантов, психотерапия, рефлексотерапия, массаж мышц головы и шеи, разнообразные физиотерапевтические пособия повышают эффективность терапии XM.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП)

По данным российских исследователей, составляет 6-15%. По данным зарубежных авторов 10-30% [14].

Программа лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря включает: немедикаментозное (поведенческая терапия, биологически обратная связь, физиотерапия) и медикаментозное (антихолинергические препараты), альфа-адреноблокаторы. Хирургическое лечение (аугментация, миоэктомия и пр.) в настоящий момент применяется редко и только по особым показаниям [14].

Вспомогательные методы, используемые при гипорефлексии: СМТ (синусоидальные модулированные токи), электрофорез с прозерином, принудительный ритм мочеиспускания и периодическая катетеризация мочевого пузыря. С целью нормализации функций тазовых органов используют ЛФК, при энурезе – иглорефлексотерапию, при обострении инфекции мочевых путей – противовоспалительную, антибактериальную терапию и иммунокоррекцию, нормализацию биоценоза кишечника. Наблюдение в динамике от 6 месяцев и более показало значительную эффективность проводимой комплексной терапии [4, 30].

Этап лечения с применением БТА состоит в введении 200 Ед БТА через цистоскоп гибкой иглой в мышечный слой мочевого пузыря [10].

Эффект проведенной терапии наблюдается на 7-й - 10-й день и сохраняется до 6-12 месяцев [28].

Экстрапирамидные заболевания

По литературным данным распространённость фокальных дистоний в США составляет 40 случаев на 100 тыс. населения, в Европе — 15–16 на 100 тыс., идиопатический блефароспазм — 3,6, спастическая кривошея — 5,7, оромандибулярная дистония — 0,09 на 100 тыс. населения. В России распространённость генерализованных дистоний составляет 3—4 случая на 100 тыс. населения, а фокальных — 30–35 на100 тысяч населения [23].

Главной задачей терапии экстрапирамидных заболеваний является лечение основного заболевания. Впрочем, широко применяют и симптоматическую терапию, которая во многих случаях является единственным доступным методом лечения. В зависимости от типа гиперкинеза используют нейролептики, типичные и атипичные бензодиазепины, b-адреноблокаторы,

миорелаксанты, препараты леводопы, антихолинергические и другие препараты, а также антиоксиданты, нейропротекторы, ноотропные и общеукрепляющие средства. используются все формы нелекарственной терапии, в том числе нейрохирургические методы [15].

Используемые дозы составляют 50-300 ЕД ботокса, 200-2000 ЕД диспорта и 50-153 ЕД ксеомина [5].

Продолжительность эффекта после одной процедуры составляет 3-6 месяцев, после чего инъекцию можно повторить.

Патология позвоночника

Распространенность в популяции идиопатического сколиоза — наиболее частой структурной деформации позвоночника — до 15,3% [12].

Кифоз — наиболее распространенная остеохондропатия, но у детей и подростков в связи с бессимптомным и безболезненным течением на ранних стадиях развития выявляется далеко не всегда. Его частота у детей — от 0,42 до 37%.

Программа лечения включает консервативное лечение, направленное на формирование мышечного корсета и улучшение осанки (массаж, лечебная физкультура, водолечение, корсетирование) и оперативное лечение, которое используется при максимально выраженной и резко прогрессирующей деформации.

Типы операций: у пациентов с моносегментарными пороками (полупозвонки, «бабочковидные» позвонки) позвоночника оперативное лечение включает в себя удаление (экстирпацию) полупозвонка, коррекцию деформации и фиксацию достигнутого положения локальным (на протяжении 2-3 сегментов) инструментальным и костнопластическим спондилодезом.

В связи с тяжелой деформацией по ригидному типу и изменением кинезиологических параметров вводится БТА в большие грудные мышцы (m. pectoralis major) и в область подкожной мышцы (m. platysma). Для уменьшения эквинусной деформации — в область латерального и медиального пучка икроножной мышцы — m. gastrocnemius (спинномозговая грыжа) [30].

При внутримышечном введении БТА вызывает ингибирование процессов синаптической передачи, блокируя белки-переносчики ацетилхолина. Для клинического применения в вертебрологии особенно важно, что при внутримышечном введении ботулотоксин вызывает выраженную миорелаксацию и аналгезию, что позволяет уменьшить выраженность патологических проявлений вертеброгенной патологии.

На эффективность реабилитации влияют такие факторы, как: массаж, ЛФК, физиотерапевтическое лечение, корсетотерапия, санаторно-курортное лечение.

Детский церебральный паралич (ДЦП) Распространенность 2,0–2,5 на 1000 новорожденных [13].

Детский церебральный паралич (далее ДЦП) развивается, по разным данным, в 2-3,6 случаях на 1000 живых новорожденных и является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире. Среди недоношенных детей частота ДЦП составляет 1%. У новорожденных с массой тела менее 1500 г распространённость ДЦП увеличивается до 5-15%, а при экстремально низкой массе тела — до 25-30% [8].

Основные подходы к лечению ДЦП:

- 1) методы функциональной терапии (лечебная физкультура ЛФК, массаж, аппаратная кинезиотерапия и др.);
- 2) консервативное ортопедическое лечение (ортезирование, гипсование и др.);
- 3) интратекальное введение баклофена с помощью помпы;
 - 4) ортопедическая хирургия.
 - 5) лекарственное лечение:
- препараты, оказывающие нейротрофическое и ноотропное действие
- препараты, улучшающие общую церебральную гемодинамику и микроциркуляцию
- препараты, улучшающие метаболизм в нервной системе, оказывающие репаративное действие
 - антиковульсанты
- препараты, нормализующие мышечный тонус (миорелаксанты, введение ботулотоксина типа A, при гипотонических формах антихолинэстеразные препараты).
- препараты, уменьшающие гиперкинезы [21].

Наиболее часто инъецируются икроножные мышцы (m. gastrocnemius), камбаловидные мышцы (m. soleus), приводящие мышцы бедра (mm. adductor magnus et brevis) [24].

Продолжительность эффекта после одной процедуры составляет 2-6 месяцев, после чего инъекцию можно повторить.

Факторами, влияющими на эффективность реабилитации, являются кинезитерапия, консервативная ортопедическая коррекция, проприоцептивная коррекция, физиотерапия, психологическая и дефектологическая коррекция.

Постинсультная спастичность

В течение первого года после инсульта частота встречаемости спастичности составляет от 17 до 43%. У перенесших

инсульт пациентов спастичность выявлялась через 3 мес. в 19%, а через 12 мес. — в 21-39% случаев, при этом только в руке — в 15%, только в ноге — в 18%, одновременно в руке и ноге — в 67% случаев.

Программа лечения постинсультной спастичности включает фармакотератию. К вспомогательным методам относят кинезитерапия, эрготерапия, массаж. физиотерапия – биоэлектростимуляция паретичных мышц, физиотерапевтический аппарат для двухканальной комбинированной терапии «Phyaction GE» («Gymna Uniphy», Германия) по программе лечения NMES (Neuro Muscular Electro Stimulation) с применением бифазного внутриимпульсного интервального волнового тока., лечебная физкультура – упражнения, направленные на расслабление мышц, подавление патологических синкинезий, а также ежедневные упражнения на растяжение спастических мышц [2].

Минимальные дозы нейротоксина вводят при легкой степени спастичности, максимальные дозы – при выраженной степени спастичности и больших размерах мышц. Общая доза препарата не должна превышать 400 ЕД. У всех пациентов с постинсультными спастическими двигательными расстройствами, в связи с повышением тонуса сгибателей запястья и пальцев рекомендуется обязательное введение ботулотоксина в следующие мышцы: лучевой сгибатель запястья, локтевой сгибатель запястья, поверхностный сгибатель пальцев, глубокий сгибатель пальцев. В остальные мышцы-мишени верхней конечности введение ботулотоксина зависит от клинического паттерна. На нижних конечностях – в икроножные мышцы камбаловидные мышцы. Выбор остальных мышц-мишеней ноги также зависит от клинического паттерна [11].

Эффект от введения ботулинического токсина типа A сохраняется в среднем 2–6 месяцев [19].

Необходимо отметить, что использование данных препаратов требует филигранной техники введения и тщательной оценки соотношения риск – польза – эффективность у пациентов в различных возрастных группах.

Таким образом, благодаря уникальному механизму действия ботулинического токсина типа «А», хорошей переносимости лечения, безопасности, большой продолжительности действия БТА нашел применение в лечении ряда социально значимых заболеваний.

Список литературы

1. Алтунбаев Р.А., Никонова О.О. Опыт сравнения применения ботулинотерапии и пероральных медикаментозных средств при лечении хронических мигренозных болей. // Российский журнал боли. — Москва: ИМА-Пресс. — 2014 - № 1. - C. 29.

- 2. Антипенко Е.А., А.В. Густов. Возможности и перспективы применения ботулотоксина в неврологической практике. // Современные технологии в медицине. Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия. 2011 № 1. С. 102-104.
- 3. Артеменко А.Р., А.Л. Куренков, С.С. Никитин, К.В. Беломестова. Ботулинический нейротоксин и хроническая мигрень: хемоденервация мышечных волокон или модуляция ноцицептивной системы. // Нервно-мышечные болезни. 2013 N 24. C.6 11.
- 4. Атаманов В.В., Черных В.В., Топорков И.Ю. Ботулотоксин «А» в комплексном лечении синдрома сухого глаза средней и тяжелой степени. // Вестник Оренбургского Государственного Университета. Новосибирск: Новосибирский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. 2012 № 12. С. 9-11.
- 5. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром сухого глаза: современные аспекты диагностики и лечения // Синдром сухого глаза. -2002.- № 1.- C. 3-19.
- 6. Гавалиди И.С. Результаты консервативного лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП) у детей. // Медицинский вестник северного Кавказа. Владикавказ: Северо-Осетинская государственная медицинская академия. -2009 № 1. С. 133.
- 7. Залялова З.А., Д.М. Хасанова, О.С. Калашникова. Опыт применения ботулинического токсина в неврологической практике в Республике Татарстан. // Казанский медицинский журнал. Казань: Филиал акционерного общества «ТАТМЕДИА» «Редакция «Казанского медицинского журнала», 2012 № 4. С. 675 677.
- 8. Зялова 3. Высокие технологии в лечении экстрапирамидных заболеваний. // Журнал Врач. Казанский медицинский университет. 2010 N = 3.
- 9. Кизеев М.В., Володеева Е.А., Антипина С.Б., Нежкина Н.Н. Оценка эффективности и безопасности применения ботулотоксина типа А в комплексном лечении спастичности конечности у пациентов с поражением центральной нервной системы в условиях дневного стационара медицинского центра «Решма». // Курортная медицина. Пятигорск: Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агенства. 2016. N2. C. 40 44.
- $10.\$ Клинические рекомендации по ведению детей с детским церебральным параличом: клинические рекомендации / Союз педиатров России. 2013 $C.\ 1$ 28.
- 11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии: клинические рекомендации / главный редактор Гусев Е.И. Всероссийское общество неврологов. Президиум. Москва 2014 С. 20 24.
- 12. Коган М.И., И.И. Белоусов, В.В. Сизонов. Применение ботулинического токсина типа А в коррекции симптомов нарушенного мочеиспускания у детей и взрослых. // Эффективная фармакотерапия. Москва: Медфорум. 2011-N24. С. 10-15.
- 13. Королев А.А. Клиническая оценка эффективности восстановительного лечения постинсультного спастического мышечного гипертонуса в резидуальном периоде заболевания. // Современные проблемы науки и образования. − Пенза: Издательский Дом «Академия Естествознания». − 2013 − № 6. − С. 649.
- 14. Красавина Д., О. Орлова, В. Котляров. Ботулинотерапия при патологии позвоночника. // Врач. Москва: Издательский дом «Русский врач». 2011 № 1. С. 74 75.
- 15. Куренков А.Л., С.С. Никитин, А.Р. Артеменко, Б.И. Бурсагова, Л.М. Кузенкова, С.А. Петрова, О.А. Клочкова, А.М. Мамедьяров. Хемоденервационное лечение препаратом ботулинического токсина типа А спастических форм детского церебрального паралича. // Нервно-мышечные болезни. 2013. № 3. С. 40 46.
- 16. Морозов С.Л.. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. // Российский

- вестник перинатологии и педиатрии. Москва: Национальная педиатрическая академия науки и инноваций. 2013 № 4. C. 24 29.
- 17. Наприенко М.В. Опыт лечения первичного аксиллярного гипергидроза в Клинике головной боли академика Александра Вейна. // Лечение заболеваний нервной системы. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Неврология». 2014 № 1 (13). C. 35 39.
- 18. Неврология: национальное руководство / Главные редакторы: Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А.Б. Гехт Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- 19. Орлова О.Р., Н.Н. Яхно, Л.А. Коренко, А.А. Скоромец. Диспорт (токсин ботулизма типа A) в лечении цервикальной дистонии (спастической кривошеи). // Журнал Атмосфера. Нервные болезни -2006 № 2. -C. 30 -34.
- 20. Осипова В.В.. Мигрень: клиника, диагностика и подходы к лечению. // Фарматека. Москва: Бионика Медиа. 2008 № 20. С. 68–73.
- 21. Осипова В.В.. Современные подходы к диагностике и лечению мигрени. // Вестник семейной медицины. 2010 № 2. С. 19–24.
- 22. Парфенов В.А. Применение ботулинического токсина при постинсультной спастичности, // Клиническая геронтология. $2001 N_2 7$. C. 46 49.
- 23. Румянцева Е.Е., В.В. Атаманов, Ю.Ю. Дьяченко, Е.Н. Гольцова, Д.А. Груздев, О.Е. Крот, Е.З. Парсагашвили, М.В. Рябус, А.Н. Саромыцкая, Э.Е. Сатардинова, М.И. Сойхер. Эффективность и безопасность ботулинического токсина в лечении первичного гипергидроза. // Клиническая фармакология и терапия. Москва: Фармапресс. 2014 № 4. С. 74 77.
- 24. Соловьева А.П., Горячев Д.В. Препараты ботулотоксина А: вчера и сегодня. Некоторые аспекты оценки безопасности применения у детей в различных возрастных группах. // Вестник Московского государственного областного гуманитарного института. Серия: медико-биологические науки. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. 2014. № 2. С. 142 150.
- 25. Тонконоженко Н.Л., Г.В. Клиточенко, П.С. Кривоножкина, Н.В. Малюжинская. Детский церебральный паралич: клинические рекомендации по лечению и прогноз. // Лекарственный вестник. Волгоград: Волгоградская медицинская палата. $2015 \text{№}\ 1. \text{C}.\ 26 30.$

- 26. Тюрников В.М., Е.Д. Маркова, Н.В. Добжанский Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии. // Атмосфера. Нервные болезни. 2007 № 3. С. 28 32.
- 27. Тюрников В.М., Маркова Е.Д., Добжанский Н.В. Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007. – № 3. – С. 28–32.
- 28. Царев Н.Н., М.А. Давлицаров, В.Г. Сапожников. Ботулинотерапия: один из методов современной реабилитации детей при детском церебральном параличе. // Вестник новых медицинских технологий. Тула: Тульский государственный университет. $2012 N\!\!_{2} 1.$ С. 1-3.
- 29. Шперлинг Л.П.. Эффективность Диспорта в лечении цервикальной дистонии: освещение результатов исследования ANCHOR-CD. // Лечение заболеваний нервной системы. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Неврология». 2013. С. 36 38.
- 30. Электронный ресурс: Dermotonia.ru. Режим доступа: http://dermotonia.ru/services/injection/therapy/hyper (дата обращения: 10.11.2016).
- 31. Электронный ресурс: к вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения. Медицинский научно-практический журнал Лечаций врач. Режим доступа: http://www.lvrach.ru/2012/02/15435355/ (дата обращения: 26.01.2017).
- 32. Электронный ресурс: межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии. Режим доступа: http://www.botulin.ru/o_botulotoksine/bta/ (дата обращения: 10.11.2016).
- 33. Электронный ресурс: Российская офтальмология онлайн. Режим доступа: http://www.eyepress.ru/article.aspx?8500 (дата обращения: 26.01.2017).
- 34. Anderson K., Appell R., Cardozo L. Pharmacological treatment of urinaryincontinence // In «Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence» P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein eds. UK. 2005. P. 809–854.
- 35. Clinical use of botulinum toxin. National Institutes of Health Consensus Development. Conference Statement, November 1214, 1990. // Arch. Neurol. 1991. Vol. 48. P. 1294–1298.
- 36. Knuepfer S, Juenemann KP2. Experience with botulinum toxin type A in the treatment of neuro-genic detrusor overactivity in clinical practice. // Adv Urol. 2014. Vol. 6, N 1. P. 34–42.