

ПРЕПАРАТЫ БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В статье представлены современные аспекты применения ботулотоксина типа А (БТА) в лечении различных неврологических заболеваний. Описан собственный опыт использования в РБ. Изложен механизм действия препарата. В настоящее время препараты БТА терапия выбора в лечении фокальных дистоний, лицевого гемиспазма. Основными показаниями к применению является спастичность различного генеза (инсульт, церебральный паралич, рассеянный склероз), мигрень, миофасциальные боли, головная боль напряжения, гипергидроз. Представлены данные об эффективности и безопасности применения ботулотоксина. Рассматриваются возможные побочные эффекты.

Ключевые слова: ботулотоксина, фокальные дистонии, спастичность, инсульт, церебральный паралич, рассеянный склероз, мигрень, миофасциальные боли, головная боль напряжения, гипергидроз.

The article considers of the modern aspects of using botulinum toxin type A (BTA) in the treatment of the different neurological diseases. We submitted the mechanism of its action. At present, BTA was recognized to be the drug of choice in treating focal dystonia, hemifacial spasm. The drug is indicated for spasticity of different genesis (stroke, cerebral palsy, multiple sclerosis), migraine, myofascial pain, headache on exertion, hyperhidrosis. The effects and safety of botulinum toxin type A have been presented. Its side effects that may occur are described.

Key words: botulinum toxin, focal dystonia, spasticity, stroke, cerebral palsy, multiple sclerosis, migraine, myofascial pain, headache on exertion, hyperhidrosis, treatment.

Лечение препаратами ботулотоксина типа А заболеваний, в основе которых лежат избыточные мышечные сокращения – основная тема всех Всемирных неврологических конгрессов последних 10 лет [17].

Впервые действие БТ на организм человека было описано немецким врачом Юстинусом Керцером, в 1817г., который наблюдал смертельное отравление колбасой. Этот случай нашел отражение в современном названии возбудителя, открытого в 1896г. Эрменгамом в Германии: *Clostridium botulinum* (botulinum-от *botulus* – колбаса) [11]. Известно, что смерть при ботулизме чаще всего возникает в результате остановки дыхания при параличе дыхательных мышц, вследствие блокады нервно-мышечных синапсов. В конце 20 столетия был получен высокоочищенный БТ типа А (БТА), пригодный для терапевтических целей. В основе механизмов его действия лежала локальная хемоденервация мышц, вызванная блокадой ацетилхолиновых рецепторов [2, 5, 20].

В лечебных учреждениях БГА используется в виде двух препаратов: Ботокс (Аллерган, США) и БГА (Бофур Ипсен Интернасьональ, Франция).

В настоящее время хорошо изучены все звенья действия препаратов БГА. Оказалось, что этот токсин обладает исключительно высокой специфичностью к ацетилхолиновым нервно-мышечным синапсам [2, 5].

Выделяется четыре последовательных этапа действия БГА:

1. этап связывания токсина с пресинаптической мембраной синапса;
2. этап интернализации во время, которого токсин проникает через пресинаптическую мембрану;
3. этап ингибирования ацетилхолина: происходит расщепление синаптосомального протеина SNAP-25, что препятствует транспорту везикул с ацетилхолином;
4. этап восстановления передачи нервного импульса за счет образования новых окончаний, контактирующих с постсинаптической концевой пластинкой.

Длительность течения этапов от 6 недель до 6-8 месяцев. В течение этого времени наблюдается клинический эффект БГА, заключающийся в стойкой релаксации мышцы [8, 16, 17].

Патофизиологическое обоснование фармакологического действия БГА на органы-мишени [1, 2, 5]:

1. Воздействие на экстрафузальные волокна приводит к релаксации мышц, на интрафузальные волокна – к снижению мышечного тонуса. Гипертонус поперечно-полосатых мышц: дистония, спастичность, ригидность, нейрогенные и миогенные спазмы, устранение асимметрии лица при поражении лицевого нерва на разных уровнях.
2. Гипертонус гладких мышц.
3. Гиперфункция экзокринных желез. С целью уменьшения секреции целесообразно использовать в терапии слезотечения, слюнотечения, первичного и вторичного локального гипергидроза, наблюдающегося при аурикулотемпоральном синдроме Люси Фрей, синдроме барабанной струны, гипергидрозе постампутационной культи, наследственном аксиллярном гипергидрозе, синингомиелии, полинейропатии (алкогольной, диабетической, наследственной сенсорной), синдроме Рейно, эритромелалгии, кластерной головной боли.
4. Прямое действие на болевые афференты, воздействие на сенсорные волокна, приводит к снижению афферентного потока из заинтересованных мышц. Используется в антиноцицептивной терапии.

В медицинской практике препараты БГА нашли широкое применение [2, 4, 8, 9, 13, 19].

Фокальные формы мышечных дистоний (ФФМД) занимают лидирующее положение в терапии препаратами БГА в связи с безуспешностью консервативного лечения. Высокая эффективность и безопасность БГА проверена в открытых и двойных слепых рандомизированных исследованиях. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от формы заболевания, тяжести симптоматики, соматического статуса больного [9, 12, 16, 18].

Спастическая кривошея (СК) - самая распространенная фокальная форма мышечной дистонии, проявляющаяся тоническими, клоническими или тонико-

клоническими насильственными движениями головы и шеи, чаще ротационного характера. По литературным данным начало заболевания приходится на 30-40 лет, хотя зарегистрированы случаи начала заболевания в детском и пожилом возрасте. Впервые для лечения СК БТА был применен в 1985 году неврологом Tsui.

Введение препарата осуществляется в мышцы-мишени, вовлечение которых зависит от клинического варианта СК. В формировании патологической позы установки головы чаще участвуют *m.splenius capitis*, *m. trapezius*, *m. sternocleidomastoideus*, *m.levator scapulae*, *m.scaleni*. Доза БТА варьирует при СК от 500-1000 ЕД. Немецкая группа исследователей изучила сравнительное действие различных доз препарата БТА Диспорта на начальном этапе лечения. Было установлено, что наиболее эффективно использование дозы 1000 ЕД, однако, в этом случае наблюдалось и большее число осложнений. Поэтому рекомендуется применение дозы 500 ЕД [18].

Средняя эффективность введения препаратов группы БТ больным СК по разным литературным данным колеблется от 70 до 85%. Латентный период наступления положительного эффекта составляет в среднем 7 дней, срок максимальной эффективности - 3,5 месяца. Инъекции препарата повторяются 2-3 раза в год. Из побочных эффектов чаще регистрируются: дисфагия-10-15%, слабость разгибателей мышц шеи-8%, сухость во рту -2%, сонливость-2%, мышечная слабость, утомляемость-5%, головная боль-2%, боль в мышцах шеи-8% [2, 5, 9, 16].

Блефароспазм (Б) - ФФМД, характеризующаяся непроизвольными частыми миганиями при легком течении до практически постоянных спазмов круговых мышц глаз. Развивается чаще у женщин на 6-м десятке жизни. Достаточно часто Б наблюдается в сочетании с дистониями, вовлекающими кранио-цервикальную зону, в первую очередь с оромандибулярной дистонией. БТА вводится в *m. orbicularis oculi*, доза в среднем составляет 250 ЕД Диспорта. Эффективность препарата колеблется от 70-94%, улучшение отмечается на 1 - 4 день от момента инъекции и сохраняется 9 - 10 недель.

Побочные эффекты: легкий птоз-20%, диплопия – у 10%, лагофтальм – у 10%, слабость мышц нижней части лица – у 1-3% больных. Все нежелательные реакции обратимы и проходят самостоятельно в течение нескольких дней [2, 5, 12].

Писчий спазм - писчая судорога, спонтанно возникающая, провоцирующаяся актом письма или другими тонкими движениями кисти. Наименее часто встречающаяся патология, по данным мультицентрового европейского исследования (ESDE, 2000) распространенность писчего спазма 14 больных на миллион. Возникает, как правило, на 4-м десятилетии жизни.

Наиболее часто препараты БТА вводят в *m.flexor pollicis longus*, *m.flexor digitorum superficialis*, *m.flexor digitorum profundus*, *m.extensor digitorum communis*, *m.extensor pollicis longus*. Доза Диспорта в среднем -125 ЕД. Эффективность применения БТА достигает 84-95%. Средний период наступления улучшения составляет 5-6 дней, а продолжительность положительной динамики – 9 недель. Из нежелательных реакций,

затрудняющих клиническое применение препарата, отмечают транзиторную слабость кисти – у 54% [2, 5, 17].

Спастическая дисфония (СД) - ларингеальная дистония, возникающая вследствие произвольных сокращений речевой мускулатуры и приводящая к нарушению плавности, звучности речи. Заболевание развивается к 40-50 годам. Выделяют две основные формы СД: аддукторную и абдукторную. Аддукторная дисфония возникает при поражении аддукторных мышц гортани, в результате голос становится прерывающийся и задышающийся, наблюдается у 90% больных. Абдукторная дисфония – произвольный спазм перстне-черпаловидных мышц, приводящий к неполному смыканию голосовых связок с образованием сиплого, шепотного голоса. Отмечается у 10% пациентов спастической дисфонией.

Для решения вопроса о целесообразности проведения терапии БГА необходимо проведение отоларингологического исследования с проведением ларингоскопии для объективизации голосовых связок при фонации. БГА вводится в *m.thyroarytenoideus* с помощью специальной иглы под контролем ЭМГ.

Положительная динамика достигается в 61-95% случаев. Начало действия БГА – через 6 дней, средняя продолжительность эффекта - 2-4 месяца. Побочные эффекты включают, проходящую охриплость, гипофонию, реже дисфагию[2, 5]

Генерализованная, сегментарная, мультифокальная дистонии в настоящее время рассматриваются как сочетание фокальных форм. Это открывает новые возможности для уменьшения страдания данных больных с помощью препаратов БГА.

Спастичность - состояние патологически повышенного мышечного тонуса, наблюдающееся при многих неврологических заболеваниях (ОНМК, ДЦП, рассеянный склероз, дегенеративные заболевания ЦНС, травматические повреждения головного и спинного мозга). Наличие спастичности утяжеляет течение и ухудшает прогноз заболевания, способствует развитию соматических осложнений, ограничивает способность к самообслуживанию, трудовой деятельности, затрудняет уход за больным, приводя к социальной и психологической дезадаптации, значительно снижает качество жизни.

Существующие методы лечения спастичности имеют ряд недостатков. Применение консервативной терапии (баклофен, сирдалуд, мидокалм и т.д.) для достижения клинически значимого эффекта приводит к развитию выраженной общей слабости, уменьшая активность больного иногда в большей степени, чем сама спастичность. Хирургические методы используются достаточно редко вследствие травматичности, необратимости последствий и наличием нежелательных реакций (боли, чувствительные расстройства, фиброз мышечной ткани в месте инъекции фенола).

Лечение препаратами БГА спастичности у взрослых представляет сложную задачу, поскольку при клиническом анализе двигательных расстройств зачастую затруднена правильная оценка мышечной силы пораженной конечности. Иногда высокий тонус мышц ног является положительным приобретением, препятствующим развитию мышечных атрофий, тромбозу

глубоких вен, остеопорозу, а главное, компенсирующим мышечную слабость и позволяющим передвигаться. Устранение спастичности в данном случае приводит к значительному снижению функциональных возможностей больного, иногда - к практически полной обездвиженности конечности [4, 7, 10, 11].

Больные с явлениями спастичности отбираются для введения БГА по строгим показаниям. Во-первых, анализируется неврологический статус с определением локальной спастичности (спастичность в определенной мышечной группе), отсутствием ортопедических осложнений (контрактур суставов), благоприятный прогноз при снятии избыточного мышечного напряжения, который может заключаться в увеличении функциональной возможности конечности. Во-вторых, оцениваются варианты позитивного действия БГА: функциональное улучшение – появление и нормализация произвольных движений конечности, улучшение ходьбы и поддержание позы, облегчение больного, улучшение самообслуживания, профилактика осложнений спастичности, уменьшение косметического дефекта [7, 10].

В настоящее время получено достаточное количество данных об эффективности БГА для лечения спастичности при различных неврологических заболеваниях. Инъекции препарата, как правило, хорошо переносятся детьми и взрослыми. Средний срок эффективного снижения мышечного тонуса 2-6 месяцев. В исследованиях доказано достоверное снижение болевого синдрома, связанного со спастичностью [2, 5, 11].

Инсульт- препараты БГА вводятся не ранее 3 месяцев после сосудистой катастрофы.

При спастичности руки после инсульта БГА чаще вводится в *m.flexor digitorum superficialis*, *m.flexor digitorum profundus*, *m.flexor carpi ulnaris*, *m.flexor carpi radialis*, *m. biceps brachii*. По данным Vakheit et al.(2001) у 59 пациентов, перенесших инсульт с развившейся флексорной установкой руки, которым вводился Диспорт в суммарной дозе 1000 ЕД, у всех зарегистрировано значительное снижение мышечного тонуса, увеличение объема пассивных движений [2, 7, 10, 17].

При лечении больных с эквиноварусной деформацией стопы после перенесенного инсульта БГА вводится в *m.gastrocnemius*, *m. soleus*. Дозы препарата варьируют от 500-1500 ЕД. Латентный период начала действия 3-4 дня, эффект длится около 12-16 недель[4, 7].

Данные проведенных открытых и двойных слепых исследований указывают на эффективность применения БГА в терапии спастичности при поражениях спинного мозга, рассеянном склерозе (РС). В результате увеличиваются возможности самообслуживания, уменьшается выраженность болевого синдрома, улучшается ходьба, облегчается проведение реабилитационных мероприятий [2, 17].

Однако применение препаратов БГА при РС требует четко очерченных показаний и может быть нецелесообразным, вследствие флюктуаций симптоматики в течение короткого времени. В исследованиях отмечено снижение болевого синдрома у больных РС с длительно существующей спастичностью при введении БГА в мышцы поясничной области[11].

При травматическом поражении спинного мозга с развитием спастичности в руке оптимальные сроки введения БТА в *m. biceps brachii* – первые 6 месяцев после травмы, в ноге – через 1 год в *m.gastrocnemius*, *m. soleus*.

Детский церебральный паралич (ДЦП) - группа нарушений двигательных функций мозга, вызванная его пре- или перинатальным повреждением. Клиническая картина представлена тетра- и парапарезами, параличами, дистониями, гиперкинезами. ДЦП являются основной причиной детской неврологической инвалидности. Распространенность составляет 2 случая на 1000 новорожденных. К сожалению, этиологического лечения на данный момент нет, а существующие неспецифические методики недостаточно эффективны. При спастических формах ДЦП патологическое повышение мышечного тонуса является главным инвалидизирующим фактором. Нарушение мышечного тонуса не только ограничивает функциональную активность, препятствует формированию моторных навыков, но и нарушает рост мышц, что ведет к образованию контрактур. Именно поэтому большой интерес вызывает применение БТА в лечении спастичности при ДЦП [2, 10].

В Европе БТА используется для лечения ДЦП более 10 лет. По данным многоцентрового ретроспективного исследования хороший клинический эффект отмечен в 82% введений, незначительный в 14%, отсутствие эффекта зарегистрировано в 3%, ухудшение-1%. Средняя длительность улучшения составила 19 недель. Дозы препарата БТА Диспорт варьировали – 50-2300 ЕД. Из побочных эффектов наиболее частыми были слабость мышц, недержание мочи, реакции в месте инъекции. Одним из основных показаний для введения БТА при ДЦП является динамический эквиноварус стопы (без контрактур). БТА приводит к временной ликвидации эквинуса. Это симптоматическое лечение, цель которого облегчить ортопедическую коррекцию, изменить моторные навыки ребенка с формированием мышечных стереотипов ходьбы или самостоятельного стояния, достичь оптимальных результатов при ЛФК. Критерии отбора больных: динамический эквиноварус, простой эквинус, дети в возрасте от 1 до 5 лет, нормальное психическое развитие или легкая степень ЗПР. В дальнейшем необходимо проведение ортопедических мероприятий: наложение ортезов, этапного гипсования. Мышцы-мишени: приводящие и задние мышцы бедра [2, 5, 11].

Важнейшим условием эффективного лечения спастичности любой этиологии с применением препаратов БТА является комплексный подход, с использованием нейрореабилитационных мероприятий, увеличивающих функциональные возможности больного (ЛФК, ФТЛ, механотерапия, водные процедуры и т.д.)

Гиперкинезы – важное показание для использования БТА.

Гемифациальный спазм (ГС)- гиперкинез недистонической природы, характеризующийся периодическими сокращениями мускулатуры, иннервируемой ипсилатеральной 7 парой черепных нервов. Причиной развития гиперкинеза считают микрососудистую компрессию 7 пары ЧН в задней черепной ямке. Хирургическое лечение высоко эффективно, однако, возможен риск серьезных осложнений: лицевой паралич, глухота, инсульт и даже летальный исход. Применение БТА достойная альтернатива в терапии ГС.

Эффективность применения составляет 75%. Препарат БТА вводится в *m. orbicularis oculi*, *m. levator labii alae nasalis*, *m. zygomaticus*, *m. buccinator*. Средняя продолжительность положительного эффекта достигает 5 месяцев и более. Из нежелательных реакций отмечается: преходящая слабость мышц лица, иногда легкий птоз, при введении препарата в мышцы нижней половины лица – опущение угла рта, затруднения приема пищи, речи (при введении в *m. orbicularis oris*) [2, 13, 17].

Тремор - наблюдается при дистониях, эссенциальном треморе Минора, болезни Паркинсона, сосудистом паркинсонизме. Инъекции препарата БТА осуществляют в наиболее заинтересованные мышцы. Эффективность достигает 60-67%, продолжительность улучшения 10-11 недель. Однако часто применение препарата приводит к развитию вялого паралича верхних конечностей, что ставит под сомнение использование БТА в терапии тремора [2, 6].

Также описано использование БТА при вокальном треморе, который может наблюдаться при эссенциальном треморе в 11%, болезни Паркинсона в 30,5% случаев. Выраженные функциональные нарушения, затрудняющие речь, общение больного с окружающими являются показанием для введения БТА в *m. thyroarytenoideus* [2, 6].

Широкое применение препараты БТА нашли в терапии болевых симптомов, связанных с хроническим мышечным напряжением.

Миофасциальный болевой синдром (МБС) - хронический болевой синдром, возникающий вследствие нейромышечной дисфункции вовлеченных мышц, проявляющийся локальными и сегментарными болями и наличием триггерных точек. Пусковым механизмом в патогенезе МБС служит микротравматизация мышечной ткани, поддерживающая спазм и ишемию мышцы.

БТА устраняет мышечный спазм и напряжение мышцы, в результате чего улучшается микроциркуляция ткани, исчезает боль. Порочный круг спазм-боль-спазм ликвидируется. Инъекции осуществляются в триггерные точки, определяемые пальпаторно или под ЭМГ контролем. Уменьшение симптоматики отмечается в течение 1-2 недели после инъекции и продолжается до 6 месяцев [1, 2, 19].

При цервикокраниалгии БТА вводится в *m. splenius capitis*, *m. trapezius*, *m. sternocleidomastoideus*, *m. levator scapulae*, *m. scaleni*, *m. semispinalis capitis*. По литературным данным эффективность достигает 85%. Начало эффекта наблюдается на 3-7 день, длительность 3-6 месяцев [1, 2, 5].

Описано успешное применение БТА при болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена). Инъекцировались *m. masseter*, *m. temporalis*, *m. buccalis*, *m. pterygoideus*. Успех достигается в 80% случаев, положительная динамика регистрируется уже в течение 1 недели, длительность улучшения до 6 месяцев [1, 2].

Введение БТА с эффектом используется в терапии плече-лопаточной артропатии, синдроме круглого пронатора со сдавлением срединного нерва, синдроме супинатора предплечья, МБС грушевидной, ромбовидной мышц, мышцы, поднимающей лопатку [1, 2, 19].

Головная боль напряжения (ГБН) - один из наиболее распространенных видов хронических ГБ, возникающий вследствие длительного напряжения перикраниальной мускулатуры. Учитывая противоболевую и миорелаксирующую эффекты препаратов БТА, было проведено изучение использования данной терапии у пациентов с неудачными результатами традиционного лечения. Инъекции проводились в мышцы апоневроза: *m. temporalis*, *m. frontalis*, *m. occipitalis*, *m. trapezius*, *m. sternocleidomastoideus*. Дозы Диспорта варьировали 50-250 ЕД. Начало уменьшения болевого синдрома зарегистрировано через 1-2 недели, улучшение длилось 4-6 месяцев. Никаких других медикаментов в этот период не применялось. Отсутствие головных болей отмечено у 35%, снижение интенсивности-75% больных. Из нежелательных эффектов редко регистрировали легкое протозирование [11, 15].

Обоснованность применения БТА при мигрени заключается в снижении частоты приступов, выраженности интенсивности головных болей, снижении вегетативных проявлений приступа (тошнота, рвота), позволяет снизить количество противомигренозных препаратов. Подобное лечение показано пациентам с частотой приступов более 2 раз в месяц. Мышцами-мишенями являются *m. temporalis*, *m. frontalis*, *m. corrugator supercilii*, доза Диспорта составляет 100-200 ЕД, введение осуществляют в 2-3 триггерные точки. Эффективность по литературным данным составляет 70%. Положительная динамика появляется через 1-2 недели, действие препарата сохраняется в течение 3 месяцев. [8, 15].

Описано использование БТА при шейной мигрени. Ноцицептивные афференты расположены в коже, а кожная чувствительная афферентация имеет значение в патогенезе шейной мигрени. Поэтому Диспорт вводился внутривожно в точки выхода большого и малого затылочного нервов на стороне боли, в дозе 100 ЕД. В ходе лечения снижение частоты пароксизмов на 70%, интенсивности боли на 50%. Средняя продолжительность действия БТА составила 12 недель (от 5 до 19) [8, 11, 15].

Наименее изученное направление в клиническом применении БТ – лечение гиперфункции желез. Ацетилхолин служит нейромедиатором постганглионарных волокон парасимпатической нервной системы, иннервирующих различные железы, в том числе слюнные и потовые. Это используется для коррекции гиперсаливации при различных неврологических болезнях в тех случаях, когда сопутствующие бульбарные или псевдобульбарные нарушения с расстройством глотания приводят к аспирации слюны. Гиперсаливация наблюдается у 20% пациентов с амиотрофическим боковым склерозом, у 78% с болезнью Паркинсона, при рассеянном склерозе, последствиях тяжелых черепно-мозговых травм, синингобульбии и т.д. Диспорт вводят в дозе 150 ЕД в область околоушных желез, непосредственно над протоком железы. Установлено, что БТА хорошо проходит через фасции, поэтому к концу первой недели саливация уменьшается. Эффективность введения-90%, длительность эффекта 4-5 месяцев [2, 14, 17].

Локальный гипергидроз (ГГ) - количественное расстройство потоотделения. Выделяют первичный и вторичный ГГ, локальный и генерализованный. Наиболее распространен локальный ГГ, который может проявляться на любом

участке тела, но чаще в подмышечной области, на стопах, ладонях. Первичный ГГ проявляется с детского возраста, значительно усиливаясь в период полового созревания. Повышенное потоотделение препятствует психологическому комфорту больного, ухудшает коммуникативные возможности, а зачастую ограничивает профессиональные возможности. При локальном ГГ нарушается симпатическая иннервация эккринных потовых желез, с развитием гиперчувствительности к нейромедиатору ацетилхолину. Препараты БГА являются прямыми блокаторами АХ и препятствуют гиперфункции потовых желез. Введение осуществляется строго внутривенно. Эффект наступает на 2-5 день и длится 4-8 месяцев. Осложнения регистрируются в 1-2% случаев в виде микрогематом в местах инъекций, легкой преходящей слабости мышц кисти при введении в область ладони. Компенсаторного ГГ не возникает [11, 14].

Также описано применение БГА при гиперфункции мочевого пузыря, когда препарат вводится с помощью цитоскопа в m.detrusor; при спазмах мышц глотки, пищевода, прямой кишки; для создания защитного ттоза, в косметологии [11, 17].

Основными противопоказаниями к применению БГА являются: миастения, синдром Ламберта-Итона, беременность, прием антибиотиков аминогликозидов, тетрациклинов.

Побочные реакции, возникающие при лечении препаратами БГА, носят преходящий характер и, как правило, не требуют медикаментозной коррекции, регрессируя в течение 1-2 недель. Непосредственно в месте инъекции могут отмечаться микрогематомы, боли в месте инъекции. Субъективно нередко пациенты могут жаловаться на общую слабость, повышенную утомляемость, головную боль. Практически все осложнения БГ терапии связаны с избыточной миорелаксацией. Из достаточно редких реакций по литературным данным зарегистрировано развитие синдрома Персонейджа-Тернера при лечении спастической кривошеи, гриппоподобные состояния [1, 2, 5, 17].

Литература:

1. Алексеев В.В., Солоха О.А. Миофасциальный болевой синдром: применение Ботокса // Неврологический журнал. – 2001. - № 2. – С. 30-35.
2. Дамулин И. В. Использование ботулинистического токсина (Диспорта) в неврологической практике // Неврологический журнал. – 2000. - № 3. – С. 39-47.
3. Моренкова А.Э., Орлова О.Р. Применение Диспорта в лечении головных болей.// БГА: новый подход к коррекции двигательных расстройств.- Казань, 2001.- С.6.
4. Скоромец А.А., Тимербаева С.Л., Коренко Л.А., Дамулин И. В., Парфенов В.А. Использование ботулинистического токсина (Диспорта) в лечении спастичности нижней конечности после перенесенного инсульта: двойное слепое проспективное плацебо-контролируемое испытание.// Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6 № 5. – С. 34-37.
5. Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Полещук В.В., Карапетян М.В., Реброва О.Ю. Ботулотоксин А – высокоэффективное средство

- лечения фокальных дистоний // Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - № 5. – С. 32-35.
6. Хатиашвили И.Т. Тремор: современный взгляд на патогенез, клинические варианты и подходы к лечению // Неврологический журнал. –1999. - № 3. – С. 53-60.
7. Bakheit A., Pittock S., Moore A., Wurker M., Otto S., et al A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. // J. of Neurology- 2001.- vol.8, № 6,- P.559- 565.
8. Binder W., Brin M.F., Blitzer A., Schenorock I., Diamond B. Botulinum toxin type A for migraine: an open Label assessment // Mov. Disord.- 1998/- Vol. 13, supp.1.2 - P.241.
9. Blackie J., Lees A. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1990.-vol. 53, № 8. –P. 640 – 643
10. Cosgrove A., Corry J., Graham H. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. // Develop. Med. Child. Neurol.- 1994.- Vol.36. – P. 386-396
11. Domzal T. Krecz karky. 5 lat doswiadczenia w leczeniu toksyna botulinowa A. // Neur. Neurochir. Pol.- 1999.- t.33, № 2.- S. 351-357
12. Elston J., Russell R. Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm //BMJ.-1985.- vol 290, P.1857 -1859.
13. Esteban A., Molina-Negro P. Primary hemifacial spasm: a neurophysiological study // J. of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1986; vol 40, №1, P.58 -63.
14. Glickman S., Deaney C. Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report // J.of Neurology.- 2001.- vol 8, № 6, P. 567-571.
15. Krusz J. Intradermal botulinum toxin type A treatment for cervicogenic migraine // J.of Neurology- 2002.-vol.9, supp.2.-P.158
16. Odergren T., Hjaltason H. Kaakkola G. et al. A double blind, randomized , parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia // J. of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1998; vol 64, №1, P. 6-12.
17. Роewe W. Лечение препаратами БТ- основная тема всех неврологических конгрессов последних 10 лет // J.of Neurology- 2001.-vol.8, supp.4.-P.1
18. Роewe W., Deuschl G., Nebe A., Feifel E.,Wissel J., Benescke R What is the optimal dose of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled dose ranging study using Dysport // J. of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1998; vol 64, № 1, P.13-17.
19. Porta M., Peretti A., Gamba M., e. al. Compartment botulinum toxin injection for myofascial pain relief // Dolor.- 1997.- vol.12, supp.1.-P.42
20. Scott A. Botulinum toxin injection in the extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus – 1980. – vol. 17, №1 – P.21-25.