

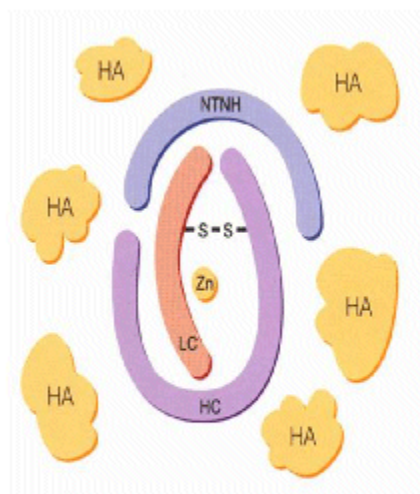
## **Факторы, влияющие на эффективность применения ботулотоксина типа А при лечении мышечных дистоний**

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии*

В медицине нередки случаи, когда яд становится лекарством. Так произошло и с ботулиническим токсином. Первое детальное описание клинической картины ботулизма дал немецкий врач и поэт Жюстинус Кернер (Justinus Kerner) из Вюртемберга в 1817-22 гг. Он предположил, что смертельное пищевое отравление вызывает «колбасный яд», или *botulinum toxin* (*botulus* по латыни означает «колбаса»), который нарушает передачу импульсов от нервов к мышцам. Также J. Kerner предположил, что чрезвычайно малые дозы «колбасного яда» могут быть полезны в лечении гиперкинезов, таких как пляска святого Витта. Но только в 1946 г. был получен чистый кристаллический ботулинический токсин типа А (БТА) [7,10].

Исследователь Alan V. Scott, изучавший лекарственные средства, способные ослабить активность гиперкинетических мышц, первым испытал ботулотоксин (БТ) на животных (1973), а затем возглавил небольшое исследование на людях (1978). Впервые предварительные данные A. Scott по использованию БТА в лечении косоглазия были опубликованы в 1980 г. Эти результаты стимулировали целую серию исследований по использованию БТА по другим показаниям. В 1982 г. A. Scott исследовал влияние БТ на лицевого гемиспазм, спастическую кривошею и спастические заболевания ног. В декабре 1989 г. БТА был разрешен к клиническому применению при страбизме, блефароспазме и гемифациальном спазме в США [7].

БТ является экзотоксином, продуцируемым анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. Это полипептид, состоящий из легкой (50 кДа) и тяжелой (100 кДа) цепей, соединенных дисульфидными мостиками и атомом цинка. Такая структура очень лабильна и легко меняет конфигурацию под действием физических и химических факторов. Поэтому в лекарственной форме структуру токсина стабилизируют путем создания комплекса с гемагглютинином (рис.1). Дополнительная стабилизация обеспечивается присутствием альбуминов. Большая молекулярная масса комплекса способствует стабилизации структуры БТ и сохранению его биологической активности; кроме того, уменьшается диффузия препарата в окружающие ткани и обеспечивается локальность его действия. Но, в то же время присутствие дополнительных белков провоцирует формирование нейтрализующих антител ко всему комплексу ботулотоксин-гемагглютинин, что может приводить к вторичной резистентности [1,4,11].



- **HC** – тяжелая цепочка  
100kD (848 аминокислот)
- **LC** – легкая цепочка  
50kD (448 аминокислот)
- **HA** – гемагглютинин
- **NTNH** – нетоксिनковые-  
негемагглютининовые  
белки
- **S-S**- дисульфидный  
мостик

Рисунок 1. Структура молекулы ботулотоксина

В настоящее время известно 7 серотипов БТ (А, В, С, D, Е, F, G), схожих как по структуре, так и по механизму действия. Разные серотипы имеют разную эффективность и продолжительность действия. БТА является самым мощным и его действие продолжается дольше, чем у других серотипов.

В клинической практике широко используются препараты БТА-Диспорт (Ipsen Ltd., Франция) и Ботокс (Allergan, США), появились публикации о создании препарата БТА в Китае (ВТХА-China) [22]. Созданы и применяются в клинической практике препараты ботулотоксина В – Нейроблок и Миоблок (Elan Pharmaceuticals) [18].

На сегодняшний день общепринятым стандартом лечения фокальных мышечных дистоний является применение препаратов БТА [1,4,10]. В основе действия препарата лежит нарушение нервно-мышечной передачи, вызванное ингибированием транспорта ацетилхолина к пресинаптической мембране, с развитием пареза или паралича мышцы. БТА является макромолекулой и при локальном введении не проникает через гематоэнцефалический барьер. В ряде исследований показано наличие у БТА центрального механизма действия, за счет ретроградного аксонального транспорта, хотя таковые эффекты не расцениваются как клинически значимые [1,3,13]. Процесс пресинаптического расщепления транспортных белков БТ является необратимым и занимает в среднем 30-60 минут. Несмотря на то, что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо, клинически действие препарата проявляется через несколько дней. Через 1-2 месяца после инъекции начинается процесс образования новых нервных терминалей от аксонов, где был прежде блокирован транспорт ацетилхолина, с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов (так называемый спрутинг), что приводит в конечном итоге к восстановлению мышечных сокращений через 3-6 месяцев после инъекции, но иногда длительность эффекта сохраняется до 1 года и более [16, 21].

Лечение мышечных дистоний препаратами БТА за рубежом проводится уже не менее 20 лет. За это время установлено, то чувствительность пациентов к БТА при выполнении повторных инъекций уменьшается, а у некоторых исчезает совсем,

это явление объясняется иммунологическими сдвигами. Использование в этих случаях препаратов БТ иных серотипов, в первую очередь – «В», помогает исправить ситуацию [6].

В 2000 году начата работа по внедрению в практику данного метода лечения больным фокальными мышечными дистониями в Республике Беларусь. В настоящее время созданы и функционируют специализированные кабинеты по лечению больных мышечными дистониями в каждом регионе республики и г. Минске. РНПЦ неврологии и нейрохирургии осуществляет общее руководство работой региональных кабинетов, оказывает консультативную и организационно-методическую помощь, в сложных случаях-введение препаратов БТА осуществляется в условиях неврологических отделений Центра.

Показатель общей заболеваемости мышечными дистониями в Республике Беларусь на начало 2007г. составил – 5,5 на 100 тыс. взрослого населения, по европейским данным, аналогичный показатель 11,7. Наиболее распространена спастическая кривошея-3,6 на 100 тыс. взрослого населения.

На конец 3 квартала в республике состоит под наблюдением 459 больных с мышечными дистониями. Наиболее распространена спастическая кривошея-327 (71,2 %), блефароспазм зарегистрирован у 61 (13,2%) пациентов, другие формы мышечных дистоний у 71 (15,6%) больного. Распределение больных по регионам: г. Минск – 133 (28,9%) больных, Минская область – 54 (11,8%), Брестская область – 64 (14%), Гродненская область – 68 (14,8%), Могилевская область-71 (15,4%), Гомельская – 35 (7,7%), Витебская – 34 (7,4%). С 2001г по 2007 гг. в Республике Беларусь выполнено около 950 инъекций препарата БТА.

Однако встречаются случаи неэффективности или недостаточной эффективности ботулотерапии. Рассмотрим возможные причины и факторы снижающие эффективность данного вида лечения.

1. Мотивация пациента и его семьи. Во время беседы с пациентом и его родственниками необходимо объяснить механизм действия препарата и его влияния на основные симптомы болезни. Очень важно поставить реальные цели планируемой инъекции, которые при каждой нозологической форме могут быть различными. Не следует обещать полное выздоровление после проведения инъекции. Важно предупредить об ожидаемых возможных побочных эффектах, которые связаны с особенностями действия препарата при той или иной нозологической форме, тогда при возникновении побочных эффектов, пациент легче их перенесет. Перед проведением лечения пациент в обязательном порядке ознакомливается с протоколом информированного согласия, обсуждая неясные положения с лечащим врачом. Желательно проводить фотографирование или видеозапись состояния пациента, до инъекции и после на пике улучшения. Это является еще одним документальным подтверждением динамики состояния, кроме того, анализ фотографий помогает планировать выбор мышц-мишеней для последующих инъекций [1].

2. Условия хранения и использования БТА. Структура БТА обуславливает его чувствительность к любым физическим воздействиям. Снижение эффективности ботулотерапии может быть связано с возможной инактивацией токсина из-за неправильной транспортировки, хранения или методики разведения препарата. В Белоруссии зарегистрирован единственный препарат БТ – диспорт. Он представляет собой лиофилизированный порошок, который разводят

физиологическим раствором непосредственно перед использованием. Диспорт надо хранить при температуре от 2 до 8 °С. Нарушение холодовой цепочки при транспортировке и хранении препарата может привести к полному отсутствию эффекта от лечения. Разведенный препарат должен быть использован, как можно скорее, но допустимо хранение в холодильнике до 4-6 часов. БТ чувствителен к любым механическим воздействиям, разведение препарата следует проводить осторожно, при быстром введении во флакон физиологического раствора или при встряхивании флакона может произойти частичная дезактивация препарата.

3. Доза препарата. В двойном плацебо-контролируемом исследовании установлена дозозависимость эффекта БТА. Так, у пациентов со спастической кривошеей, получивших максимальные дозы диспорта, улучшение было более значительным и более продолжительным. При этом не наблюдалось четкой зависимости анальгетического эффекта диспорта от величины дозы [3,4,7]. При высоких дозах частота и тяжесть побочных эффектов так же нарастает. Однако доза препарата должна определяться индивидуально и впервые очередь зависит от нозологической формы мышечной дистонии. При наличии сегментарных и мультифокальных форм дистонии допустимо введение высоких доз препарата в различные мышцы, для диспорта такая доза составляет 1500 ЕД. Доза определяется врачом, который проводит инъекцию и зависит от степени развития и объема мышц, степени напряжения мышц, выраженности функциональных нарушений. В небольшие мышцы проводится одна инъекция, в более крупные мышцы – в 2-3 точки для более равномерного распределения препарата.

При первой инъекции часто вводят относительно небольшую дозу препарата, в зависимости от первоначального эффекта дозу препарата затем можно увеличить. У пожилых людей при первом введении необходимо выбирать более низкие дозы, в связи с более высоким риском побочных эффектов. Для каждой нозологической формы мышечной дистонии существуют начальные рекомендуемые дозировки, при недостаточном эффекте дозу при проведении повторной инъекции увеличивают.

4. Концентрация раствора. При использовании БТА применяются 2 разведения препарата: 1мл и 2,5 мл на 1 флакон (500 ЕД). Эффективность БТА повышается также при более низкой концентрации раствора для инъекции [7]. Для лечения лицевых дискинезий используется разведение 2,5 мл. При введении препарата в более крупные мышцы применяется разведение 1мл.

5. Выбор мышцы-мишени. Эффективность лечения во многом зависит от правильного выбора мышц-мишеней. Вовлеченные в патологических процесс мышцы определяются визуально и пальпаторно по напряжению мышц, так же по наличию гипертрофии мышц. Для выбора точек для введения препарата при наиболее распространенной форме фокальной дистонии – спастической кривошеей, необходимо определять позную установку головы. В определении заинтересованных в гиперкинезе мышц, помогает проведение нагрузочных тестов: определение положение головы при ходьбе, в ряде случаев может быть полезен анализ видеозаписей и фотографий перед предыдущими инъекциями. Электромиография (ЭМГ) обычно используют для контроля точности введения иглы в глубокие или мелкие мышцы, с этой целью применяют специальные одноразовые полые инъекционные иглы с изолирующим тефлоновым покрытием. Однако осуществление ЭМГ-исследования при некоторых формах дистонии

сопряжено с техническими трудностями. При выборе мышц для введения БТ требуется сопоставление клинической картины с данными ЭМГ-исследования.

В связи с существующим ограничением дозы БТ при сегментарной и мультифокальной формах дистонии инъекции необходимо проводить только в те мышцы, которые вызывают наиболее значимый гиперкинез.

6. Техника проведения инъекции. Под руководством Номанн С.Н. было проведен анализ организации использования БТА в 9 странах Европы, выявившей значительную зависимость эффективности ботулотерапии от системы лечебных учреждений. В крупных лечебных учреждениях, обладающих большим опытом применения препаратов БТ, имеющих научные публикации по данной проблеме, результаты лечения больных с МД были достоверно лучше, также наблюдалось меньшее количество побочных эффектов и осложнений. В результате, проведенных исследований сделан вывод о целесообразности лечения пациентов мышечной дистонией в крупных медицинских учреждениях, имеющих подготовленных специалистов, владеющих техникой проведения инъекций [14].

Введение препарата осуществляется в специализированных клиниках или кабинетах и должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний. Фирмы-производители препаратов БТ разрешают использование препарата врачам, прошедшим подготовку и имеющим соответствующий сертификат.

Правильный выбор мышц-мишеней и грамотная техника проведения инъекции-основная часть успешного лечения БТ. Введение препарата БТА осуществляется в процедурном кабинете, медицинская сестра, которая разводит препарат, должна быть специально обучена. Для проведения инъекции нами используются обычные инсулиновые шприцы. Для проведения подкожных инъекций используется длинная иглы 12 мм, для внутримышечных введений – 16 мм. При проведении внутримышечных инъекций необходимо перед введением потянуть шприц назад, при появлении крови в шприце, препарат следует ввести в другое место. Препарат вводится медленно для избежания постинъекционных болей. Глубина погружения в мышцу иглы определяется врачом, который проводит инъекцию, и зависит от анатомических особенностей строения и глубины расположения мышцы, а так же степени развития мышц у конкретного пациента. Крупные мышцы для более равномерного распределения препарата инъецируются в нескольких точках.

7. Пол и возраст больного, длительность болезни. Kessler K.R. и соавт. провели первое проспективное исследование длительной эффективности 16 введений диспорта в период свыше 4 лет у больных цервикальной дистонией и показали, что терапия БТА является безопасной и дает хорошие стабильные результаты даже после 5 лет лечения. При этом степень эффекта не зависела от тяжести заболевания, возраста начала болезни, половой принадлежности больного, длительности заболевания. Позже появились данные, что у пациентов со спастической кривошей, которым применялась ботулотерапия в первые два года от начала заболевания достоверно чаще наблюдалась ремиссия [17].

8. Влияние тепловых процедур. R. Ravenni в исследовании доказано, повышенная температура ингибирует эффект БТА, и, наоборот, гипотермия увеличивает среднюю продолжительность нервно – мышечного блока на 7 дней [19]. Подобный эффект вероятно связан с интенсивностью обменных процессов.

9. Взаимодействие с лекарственными препаратами.

В течение 1 месяца после инъекции препаратов БТА не рекомендуется прием ряда антибиотиков (аминогликозидов, тетрациклина, линкомицина) в связи с их способностью усиливать блокирующее действие БТА на выделение ацетилхолина. Подобный эффект связан с способностью аминогликозидов повышать внутриклеточную концентрацию кальция, за счет чего происходит усиление действия БТА.

Такие препараты, как баклофен, диазепам, наоборот, снижают эффективность терапии и способны уменьшить его клинический эффект [3]. В литературе появились сообщения о снижении эффекта лечения на фоне приема антагонистов кальция, в частности амлодипина [21]. Показано, что более стойкие и полные эффекты токсина проявляются при максимальном мышечном сокращении, при достаточной внутриклеточной концентрации  $K^+$ .

В течение 1 месяца после инъекции необходимо исключение употребления алкоголя. При клинических испытаниях препарата выявлено снижение эффективности ботулотерапии при приеме алкоголя.

10. Длительность лечения. Многие исследователи отмечают, что лечение БТ остается эффективным даже после 10-15 и более введений без повышения частоты побочных эффектов и появления неожиданных или ранее неизвестных реакций на БТА [5,10]. Haussermann P. и соавт. при исследовании больных цервикальной дистонией на протяжении 10 – 12 лет лечения (до 9 курсов инъекций) подтвердили сохранение эффективности лечения препаратами БТА [13].

Многие авторы, имеющие длительный опыт наблюдения за пациентами со спастической кривошей, получающих инъекции БТА, отмечают изменение характера гиперкинеза, что требует изменения точек введения препарата. По мнению Gelb и соавторов изменение дистонического паттерна мышц шеи, может быть главной причиной вторичной нечувствительности [12]. Один из путей преодоления данной проблемы проведение ботулотерапии с помощью ЭМГ – контролируемых инъекций [9,10].

11. Резистентность к препарату БТА. Одной из причин отсутствия при введении БТА является образование антител к препарату. БТ имеет большую молекулярную массу и сложную структуру, и вследствие является иммуногенным. Известно, что антитела могут воздействовать как на саму молекулу БТА, так и на ассоциированные с ней белки, однако клиническое значение имеют лишь те антитела, которые блокируют биологическую активность токсина. Первичная резистентность к БТ встречается крайне редко, по литературным данным – менее 0,1%. Вероятной ее причиной являются антитела, появившиеся после перенесенного ботулизма либо вакцинации и пр. Распознать первичную резистентность после первой инъекции БТ трудно, так как кратковременное (2-3 недели) или полное отсутствие эффекта может быть вызвано инактивацией токсина из-за неправильной транспортировки или хранения или неправильным выбором мышц-мишеней. Причины первичной резистентности к БТА, по мнению W. Roesche разнородны и включают неправильное определение мышц для инъекций, неудачи при идентификации глубоких мышц, недостаточные дозировки, а также возможность наличия низких титров нейтрализующих антител [7]. Только в том случае, если повторная инъекция не окажет эффекта, можно с большой вероятностью говорить о первичной резистентности у данного пациента [1,10].

Наблюдая в течение 7 лет за группой больных с мышечными дистониями из 459 человек, мы обнаружили полное отсутствие эффекта лишь у одного больного. Приводим описание клинического наблюдения пациента, у которого наблюдалась первичная резистентность к препаратам БГА: Пациент К., 55 лет, инвалид 2 группы, находился под наблюдением в республиканском специализированном кабинете по введению препарата БГА больным с дистониями. Поступил в 2 неврологическое отделение 5 городской клинической больницы с жалобами на насильственный поворот головы влево и запрокидывание головы назад, боли в шейном отделе позвоночника. Из анамнеза: заболел в возрасте 46 лет, когда без видимой причины появился насильственный поворот головы влево. В течение первого года заболевания наблюдался поворот головы влево, который пациент произвольно мог контролировать. Заболевание медленно прогрессировало. Через 3 года от начала заболевания перестал справляться с повседневной работой из-за усиления насильственного поворота головы в сторону. Отмечает, что сложно ходить по улице, поднимается по лестнице, испытывает затруднения при приеме пищи из-за запрокидывания головы назад. На фоне приема медикаментозных препаратов (клоназепам, баклофен, amitриптилин, наком) эффекта не отмечал, незначительное улучшение на фоне приема галоперидола и циклодола. В 2000г. вводился ботокс в г. Москва, эффекта не отмечает, заболевание имело неуклонно прогрессирующий характер. В марте 2004 г. введение препарата диспорт в дозе 500 в условиях республиканского кабинета по лечению дистоний, отмечает уменьшение болей в шейном отделе позвоночника, сохранялся насильственный поворот головы. В анамнезе простудные заболевания, хронический бронхит, язвенная болезнь 12-перстной кишки. Наследственный и аллергический анамнез не отягощены. Объективно: нормостенического телосложения. Соматически компенсирована. Неврологический статус: черепные нервы интактны. Наблюдаются насильственный наклон головы влево и запрокидывание головы назад, гиперкинез резко усиливается при ходьбе. Левое плечо приподнято. Ограничены движения в шейном отделе позвоночника: голову в срединное положение без помощи рук вывести не может, поворот головы вправо не возможен, наклон головы вправо до 10°. Пальпаторно определяется гипертрофированная, напряженная правая сосцевидно-ключичная мышца, напряжена задняя группа шейных мышц, в большей степени ременная, трапециевидная мышцы слева. Сочетание левостороннего выраженного латероколлеса и ретроколлеса. Оценка по шкале тяжести спастической кривошеи TSUI-18 баллов из 25 возможных. Корректирующий жест положительный – больной прикосновением левой рукой к левой щеке может временно уменьшить развитие гиперкинеза. Сила в конечностях 5 баллов. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы D=S, оживлены. Патологических стопных знаков нет. Расстройств чувствительности не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга пошатывается. Клинический диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме левосторонней спастической кривошеи 3 степени тяжести, тоническая форма. Выполнены обследования: КТ головного мозга: легкие атрофические изменения головного мозга. Рентгенонография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях: Левосторонний сколиоз 3 степени, с корректирующим жестом уменьшается до 2 степени. Выпрямлен лордоз. Унковертебральный артроз C5-C7. Остеохондроз

дисков С2-4 – 2 степени, С5-С7 – 3 степени. Общий и биохимический анализы в пределах нормы.

В стационаре пациенту введен препарат БТА (диспорт) в мышцы-мишени в дозе 600 ЕД, осложнений и нежелательных реакций не было. Осмотрен через 3 и 6 недель после инъекции, субъективно улучшения не отмечает, в неврологическом статусе без динамики, сохраняется левосторонний тортиколлис в сочетании с ретроколлизом, при оценке по шкале TSUI – 18 баллов.

Было предположено, что доза в 600 ЕД оказалась недостаточно эффективна, поэтому было принято решение о введении 1500 ЕД диспорта, следующая инъекция была проведена через полгода, изменения состояния после инъекции также не наблюдалось.

У больного К., которого мы наблюдали, имела место идиопатическая спастическая кривошея, 3 степени тяжести, которая привела к выраженному ограничению жизнедеятельности, пациент являлся инвалидом 2 группы. Лечение БТА оказалось безуспешным. Применялись препараты БТА разных производителей: дважды вводился ботокс, и дважды диспорт в адекватных дозах. В данном случае имела место первичная резистентность к БТА, которая вероятно связана с наличием у пациента антител к БТА.

В некоторых случаях с хорошим начальным эффектом развивается толерантность к лечению, называемая вторичной резистентностью. Это одна из основных проблем в условиях длительной терапии ботулотоксином. В большинстве случаев при лечении блефароспазма и гемифасциального спазма резистентность не отмечается даже после 4 или 5 лет постоянного применения БТА. По данным разных авторов 5-15 % пациентов с цервикальной дистонией теряют чувствительность к лечению после первой и последующих инъекций БТА [18,23]. Разработаны тесты на выявление антител к БТА. Достаточно достоверным считается биологический мышинный метод, определяющий наличие нейтрализующих антител *in vivo*, путем измерения 50% мышинной летальной дозы (LD50). Но недостатками этого метода являются его высокая стоимость и трудоемкость. Частота обнаружения БТА-антител методами иммунофлюорисцентного и радиоиммунного анализа в разных исследованиях варьирует от 3 до 10% и даже 57%, что отчасти объясняется использованием различных методик их выявления. По данным Kessler K.R. и соавт., вторичная нечувствительность к БТА наблюдалась приблизительно у 5 % больных, страдающих цервикальной дистонией. Среди этих пациентов частота обнаружения нейтрализующих антител составила лишь 2,5 %, причем все они получили не менее 6 инъекций диспорта [17]. Известно, что у молодых пациентов риск образования антител является более высоким [20]. Титр антител через несколько месяцев после инъекции может снижаться и теоретически чувствительность к терапии БТА может восстановиться. При доказанной резистентности к терапии БТА, возможно применение препаратов БТ типа В (миоблок, нейроблок), имеющих другую антигенную структуру. Эффективность таких препаратов доказана во многих исследованиях, они оказывают сходный эффект но имеют более кратковременное действие в отличие от препаратов БТА. Стоимость препаратов БТ типа В в десятки раз больше, чем стоимость БТА [11].



Для клинической практики важно не столько выявление антител, сколько знание возможных факторов риска развития резистентности к БТА, путей ее преодоления и соответственно повышения эффективности лечения.

К главным факторам риска образования антител относят введение высоких доз ботулотоксина или проведение так называемых бустерных инъекций (малыми дозами через короткие промежутки времени).

Для снижения риска развития вторичной резистентности необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

-использовать наименьшие эффективные дозы БТА;

-повторные инъекции БТ проводить только после того, как действие препарата начнет заканчиваться;

-увеличить интервал между инъекциями насколько это возможно до 6 месяцев и более;

Помимо наличия серьезной проблемы нечувствительности к БТА, одним из основных ограничений применения БТА в клинике является его высокая стоимость. В последние годы в мире в рамках новой специальности-фармакоэкономики проведен ряд исследований соотношения цена/эффект при лечении токсином ботулизма. Результаты, полученные J. Jankovic, показали, что потеря трудоспособности больными вследствие неизлечимой дистонии и расходы на необходимые лекарства или сопряженные с определенным риском нейрохирургические операции более чем оправдывают высокие затраты на эффективное лечение БТА [16]. Экономическая целесообразность применения препаратов БТА у больных со спастической кривошеей доказана и в Республике Беларусь [2].

Периодические инъекции препаратов БТА позволяют длительно успешно лечить такие тяжелые состояния, не поддающиеся другим методам лечения, как краниальная и цервикальная дистонии. На сегодняшний день можно утверждать, что эффективность и безопасность процедуры зависит в первую очередь от техники врача, оптимального подбора дозы для определенной зоны у конкретного пациента, учета анамнеза и индивидуальной чувствительности пациента к ботулотоксину.

Литература

1. Орлова, О. Р. Применение Ботокса (БТА) в клинической практике. Руководство для врачей / О. Р. Орлова, Н. Н. Яхно. М.: Каталог, 2000. 208с.
2. Лихачев, С. А., Гавриленко, Л. Н., Чернуха, Т. Н. Аспекты фармакоэкономического анализа препарата ботулотоксина у больных спастической кривошеей // Медицинские новости. 2007. № 9. С. 49 – 54.
3. Сборник статей по препарату Диспорт®. Дистонии. М., 2001. 56 с.
4. Тимербаева, С. Л. Ботулинистический токсин типа А (диспорт) – новое слово в клинической нейрофармакологии // Фарматека. 2007. № 17. С. 40 – 46.
5. Шток, В. Н. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Шток, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левин. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
6. Aoki, K. R, Guyer, V. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions // J. Neurol. 2001. Vol. 8 (Suppl 5). P. 21-29.

7. Brin, M. F., Hallett, M., Jankovic, J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic/ NY: Wilkins, 2002. 507 p.
8. Brin, MF, Lew, MF, Adler, CH et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia // *Neurology*. 1999. Vol. 22. P. 1431-1438.
9. Cordivari, C, Vincent, A, Misra, VP, et al. Patients with cervical dystonia thought to be secondary non responders to botulinum toxin treatment should be given a trial of EMG guided injections // *Mov Disord*. 2002. Vol. 17(Suppl. 5). P. 295.
10. Dressier, D. *Botulinum Toxin Therapy* / Stuttgart: Thieme-Verlag, 2000. P. 192.
11. Dressler, D, Eleopra, R Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B // *Neurotox Res*. 2006. Vol. 9. P. 121-125.
12. Gelb, D. J., Yoshimura, D. M., Olney, R. K. et al. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis // *Ann. Neurol*. 1991. Vol. 29. P. 370-376.
13. Haussermann, P, Marczoch, S, Klinger, C, et al. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A // *Mov Disord*. 2004. Vol. 19. P. 303-308.
14. Homann, C. N., Suppan, K., Wenzel, K. et al. East-west differences in the organization of botulinum toxin use in nine Central European countries // *Eur. J. Neurol*. 2003. Vol. 10, № 3. P. 213 – 219.
15. Iani, C, Desiato, MT, Loberti, M, Palmieri, MG. Neurophysiological influence of botulinum A neurotoxin injected in spastic upper limb muscles as documented by Transcranial Magnetic Stimulation // *Mov Disord*. 1998. Vol. 13(Suppl. 2). P. 82.
16. Jankovic, J., Hallet, M. *Therapy with Botulinum toxin*.-NY:Marcel Dekker. 1994. 525 p.
17. Kessler, KR, Skutta, M, Benecke, R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. *J Neurol* 1999. Vol. 6. P. 74-76.
18. Molho, ES, Factor, SA Clinical applications of botulinum toxin type B (BotB) in movement disorders // *Mov Disord* 2002. Vol. 17(Suppl. 5). P. 280.
19. Ravenni, R.L. Effects of temperature on musculare blok induced by Botulinum Neurotoxin A (BoNT A) in humans // *Mov.Disord.*, 2000. Vol. 15(Suppl.2). P. 27.
20. Rollnik, JD, Wohlfarth, K, Dengler, R, Bigalke, H. Neutralizing botulinum toxin type a antibodies: clinical observations in patients with cervical dystonia. *Neurol Clin Neurophysiol* 2001. Vol. 3. P. 2-4.
21. Sampaio, C., Ferreira, J. J., Simoes, F., et al. Dysbot: a single blind randomized clinical trial to compare two different formulation of botulinum toxin type A // *Mov. Disord*. 1998. Vol. 12(Suppl.6). P. 1013-1018.
22. Wang, Y., Wu, Q. The preparation and quality of Botulinum toxin type A for injection (BTXA-China) and its clinical use // *Mov. Disord*. 2000. Vol. 15(Suppl.20). P. 55.
23. Zuber, M., Sebald, M., Bathien, N. et al. Botulinum antibodies in distonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 1715-1718.