

Эффективность и безопасность лечения фокальных мышечных дистоний препаратом ботулотоксина А

С.А. ЛИХАЧЕВ, Ю.Н. РУШКЕВИЧ, Т.Н. ЧЕРНУХА, Е.В. ВЕЕВНИК

Efficacy and side-effects of the botulinum toxin A treatment in patients with focal dystonia

S.A. LIKHACHEV, YU.N. RUSHKEVICH, T.N. CHERNUKHA, E.V. VEEVNIK

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Целью настоящего исследования явилось изучение побочных эффектов при лечении больных спастической кривошеей (СК) и блефароспазмом (БФ) препаратом БТА (диспорт). За 6-летний период выполнено более 800 введений БТА пациентам со СК и 110 инъекций больным БФ. Побочные эффекты были разделены на 3 основные группы: 1) вегетативные реакции, которые отмечались у женщин с повышенным уровнем тревожности и признаками вегетативной дисфункции до лечения БТА (47,5% больных СК), с наибольшей выраженностью симптомов при первой инъекции и снижением в дальнейшем; 2) местные побочные явления, связанные с погрешностями в подборе дозы, технике введения (у 37,3% больных СК и 59,5% БФ); 3) минимальная часть побочных явлений не зависела от опыта врача и адекватной психокорректирующей подготовки больного к манипуляции: нами описано наблюдение миастено-миопатоподобного синдрома после БТА-терапии.

Ключевые слова: ботулотоксин, побочные реакции, фокальные дистонии, спастическая кривошея, блефароспазм.

An aim of the study was to determine side-effects of disport, the botulinum toxin A (BTA), in the treatment of patients with spasmodic torticollis (ST) and blepharospasm (BS). More than 800 injections of BTA to patients with ST and 110 — to patients with BS have been performed for 6-years period. Side-effects are specified as follows: 1) autonomic reactions observed in women with increased anxiety and signs of autonomic dysfunction (47,5% patients with ST), with most marked symptoms in the first injection and their further decreasing; 2) local side-effects related with errors in dose adjustment, injection technique (37,3% patients with ST and 59,5% patients with BS); 3) the smallest group of side-effects not related to the doctor's experience and adequate psychological preparation of the patient for manipulation (myasthenia-myopathia syndrome after the BTA therapy).

Key words: botulinum toxin, side-effects, focal dystonia, spasmodic torticollis, blepharospasm.

Применение лекарственного средства, оказывая полезное терапевтическое воздействие, иногда может привести к лекарственной аллергии, желудочно-кишечным расстройствам, развитию лекарственной зависимости, интоксикации, вплоть до летального исхода.

По определению экспертов ВОЗ, побочным действием считается «любая вредная и нежелательная для организма реакция на лекарственное средство...». Побочные реакции развиваются у 4—29% лиц, принимающих лекарства. Они определяют до 5% госпитализаций, а в 3% случаев требуют интенсивной терапии [2]. Их возникновение зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, пола, гормональных, генетических и других факторов, активно влияющих на процессы биотрансформации и выведения лекарств из организма, а также приема других лекарственных средств и особенно алкоголя, который активно влияет на фармакокинетические показатели и действие многих лекарств.

В клинической практике встречаются ситуации, при которых выраженность побочных эффектов такова, что приходится прекратить лечение основного патологического процесса и срочно приступить к ликвидации возникших осложнений, например анафилактического шока. С другой стороны, иногда, по жизненным показаниям, терапия не прекращается, несмотря на сопутствующие нежелательные явления.

В классификации побочных эффектов лекарственных средств и осложнений фармакотерапии Ю.Б. Белоусова и соавт. выделяют: побочные эффекты, связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств; токсические осложнения, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой лекарственных веществ; вторичные эффекты, обусловленные нарушением иммунобиологических свойств организма (ослабление иммунных реакций, дисбактериоз, кандидамикоз и т.д.); аллергические (иммунологические) реакции немедленного и замедленного типов; синдром отмены, наблюдающийся после прекращения длительного лечения некоторыми лекарственными препаратами (цит. по [2]).

Знание возможных побочных эффектов и причин их возникновения является основой успешного предотвра-

© Коллектив авторов, 2009

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2009;109:3:27

шения или снижения выраженности нежелательных эффектов, безопасности проводимого лечения.

С 1984 г. в неврологии для лечения фокальных мышечных дистоний — блефароспазма (БФ), а затем спастической кривошеи (СК) используются препараты ботулотоксина А (БТА). Высокая эффективность и безопасность этой группы лекарственных средств неоднократно доказана во многих рандомизированных исследованиях [1, 3, 4, 9—14, 16, 17]. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ, БТА является препаратом выбора для лечения первичных краниальных дистоний (исключая оромандибулярную), цервикальной дистонии и писчего спазма [7, 8]. В США инъекции БТА были рекомендованы Национальным институтом здоровья для пациентов с блефароспазмом, спастической приводящей дисфонией, дистонией оромандибулярной со смыканием челюстей и цервикальной. В Республике Беларусь в течение 6 лет использование препаратов БТА является терапией выбора при лечении фокальных форм мышечной дистонии.

Препараты БТА обладают высокой тропностью к холинэргическим рецепторам нервных окончаний и способностью блокировать экзоцитоз ацетилхолина в синаптическую щель нервно-мышечного синапса посредством деструкции транспортного белка (SNAP-25), что ведет к химической денервации при локальном внутримышечном введении БТА [1, 3, 5, 6, 10].

Вследствие обратимости описанных эффектов через 3—4 мес за счет формирования новых синаптических контактов введение БТА необходимо повторять. Поскольку больные фокальными формами мышечной дистонии нуждаются в лечении в течение многих лет, возникает необходимость изучения нежелательных реакций при применении БТА.

Целью исследования явилось изучение побочных явлений при лечении больных СК и БФ препаратом БТА диспорт.

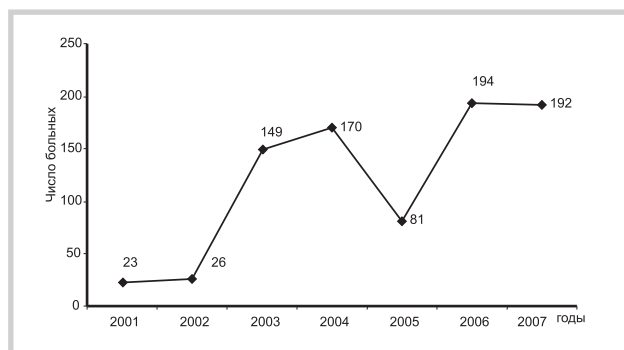
Материал и методы

С августа 2001 г. по конец 2007 г. в кабинете по лечению больных с фокальными формами мышечной дистонии (ФФМД) препаратом БТА находилось на учете 459 больных, из них 317 (69,1%) со СК, 66 (14,4%) с БФ, 76 (16,5%) с другими формами мышечной дистонии (оромандибулярная дистония, писчий спазм и т.д.) и гемифациальным спазмом. Ежегодный рост количества больных фокальными дистониями, охваченных терапией препаратом БТА, представлен на рисунке.

За время работы выполнено более 900 инъекций препаратом БТА больным ФФМД. Доза препарата подбиралась индивидуально с учетом формы и тяжести дистонии, сопутствующей патологии. При СК доза препарата варьировала от 250 до 1500 ЕД, при БФ — от 100 до 250 ЕД диспорта. Все больные осматривались трижды: до введения препарата, на 10-й день, через 5—6 нед (пик действия препарата). После постановки на учет каждый больной в среднем получал две инъекции препарата в год.

Результаты и их обсуждение

Лечение препаратом БТА ежегодно (2 раза в год) получают более 200 больных СК, из них первичные случаи



Количество больных ФФМД, пролеченных БТА в 2001—2007 гг.

составляют 14%. За 6-летний период выполнено более 800 введений БТА пациентам со СК, в среднем каждый больной получил $4,7 \pm 0,2$ инъекции. За весь период наблюдения побочные эффекты были зарегистрированы у 51 (25,5%) пациента, причем их сочетание отмечено лишь в 6 случаях. Нежелательные реакции появлялись с 1-го по 11-й день после введения препарата. Большинство побочных эффектов были легкими и преходящими, продолжаясь не более 1—4 нед.

Побочные эффекты, развившиеся при лечении больных СК, представлены в табл. 1. Снижение потенции, развившееся на 8-й день после введения, отмечал 1 пациент в течение 4 нед. Средний срок появления побочных эффектов составил $5,5 \pm 0,6$ дня. Длительность нежелательных реакций сохранялась в течение $13,4 \pm 1,5$ дня.

Частота возникновения побочных эффектов зависела от дозы препарата: при введении 250—500 ЕД БТА нежелательные реакции отмечались у 6 (3%) больных, с увеличением дозы БТА более 500 ЕД и до 750 ЕД удельный вес

Таблица 1. Побочные эффекты БТА у больных СК

Побочный эффект	Количество больных	%
Локальная боль в месте введения	9	4,5
Микрогематомы в месте инъекции	7	3,5
Сухость во рту	4	2
Легкая слабость разгибателей мышц шеи	3	1,5
Гипертонический криз на фоне артериальной гипертензии	2	1
Синкопальное состояние на фоне введения препарата	1	0,5
Утомляемость, снижение работоспособности	10	5
Миастенический синдром	1	0,5
Вегетативные пароксизмы	4	2
Головокружение	6	3
Гриппоподобные состояния	3	1,5
Снижение потенции	1	0,5
Всего	51	25,5

возрастал до 5%, при применении дозы свыше 750 ЕД — у 26 (13%) больных.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее единственную выраженную побочную реакцию.

Больная К., 54 лет, поступила в неврологическое отделение с жалобами на насильственный произвольный поворот головы влево, легкое запрокидывание головы, усиливающиеся при ходьбе, выраженные боли в мышцах шеи и надплечий. Больна с 1998 г., когда отметила постепенное появление поворота головы к левому плечу. Заболевание прогрессировало в течение 6 мес, далее отмечалась относительная стабилизация. Лечилась амбулаторно с диагнозом: остеохондроз шейного отдела позвоночника (принимала противовоспалительные, сосудорасширяющие препараты — без эффекта). Впоследствии консультирована в НИИ неврологии и нейрохирургии, где поставлен диагноз: спастическая кривошея. В течение последующих 3 мес принимала клоназепам с незначительным эффектом. В анамнезе: редкие простудные заболевания. Наследственный, аллергический анамнезы неотягощены. Объективно: нормостенического телосложения. Соматически компенсирована. Неврологический статус: выраженный левосторонний тортиколлис, усиливающийся при ходьбе. Левое плечо умеренно приподнято. Ограничены движения в шейном отделе позвоночника: поворот вправо до 40°, наклоны в стороны до 15°. Пальпаторно определяются гипертрофированные, напряженные мышцы: поднимающая лопатку, трапециевидная, ременная мышцы слева и грудиноключично-сосцевидная мышца справа. Корректирующий жест положительный — прикосновением к подбородку больная временно может уменьшить поворот головы. Клинический диагноз: спастическая кривошея III степени, тонико-клоническая форма. Введено 500 ЕД диспорта в заднюю группу мышц шеи слева, верхнюю порцию трапециевидной мышцы слева и грудиноключично-сосцевидную мышцу справа. На следующий день после введения БТА больная отмечает появление выраженной общей слабости, повышенной утомляемости, затруднений при ходьбе, подъеме по лестнице. При осмотре: тревожна, эмоционально лабильна. АД 110/70 мм рт.ст., пульс 82 уд/мин. Черепные нервы без особенностей. Сила в конечностях снижена до 4 баллов в проксимальных и дистальных отделах, диффузная гипотония. Самостоятельно приседает 4—6 раз. Походка с элементами утиной. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричные, средней живости. Электронейромиография: данных за нарушение нервно-мышечной передачи с дельтовидных мышц, круговых мышц глаз не выявлено. Описанная симптоматика сохранялась на протяжении 14 дней с последующим регрессом жалоб без применения каких-либо лекарственных препаратов. При контрольных осмотрах через 5 и 12 нед после введения препарата отмечена положительная динамика: уменьшилась выраженность тортиколлиса при ходьбе, в покое легко удерживает голову в срединном положении, снизилась эффективность болевого синдрома, восстановился полный объем движений в шейном отделе позвоночника. Поставлен диагноз: фокальная форма мышечной дистонии в виде СК II степени, тонико-клоническая форма, миастенический синдром на введение препарата БТА (диспорта) с полным регрессом.

Таким образом, у больной после введения БТА развилась диффузная мышечная слабость, которая сохраня-

лась в течение 2 нед. При этом значительно уменьшилась выраженность кривошеи. В неврологическом статусе характеристика рефлексов не изменилась. По данным электронейромиографии, несмотря на слабость, патологических изменений не обнаружено.

Данное клиническое наблюдение является единственным выраженным побочным эффектом среди всех введений БТА в нашей практике. Подобная симптоматика описана в литературе [1, 3, 5, 6] как редкое осложнение и представляет собой системное действие БТА, патогенез которого, возможно, связан со снижением афферентного потока от мышечных веретен и развитием генерализованных дистантных эффектов.

Побочные реакции при лечении СК не требовали никакой корректирующей терапии. Кроме того, за 6 лет применения БТА не было зарегистрировано ни одного случая дисфагии.

При лечении 66 больных блефароспазмом (БФ) проведено более 110 инъекций препаратом БТА, выявлено 39 побочных эффектов у 27 пациентов, выраженность которых была незначительна (табл. 2).

Их регресс отмечался в среднем в течение 2—3 нед. Значительные побочные эффекты развились лишь в 2 (3%) случаях. В одном случае был зафиксирован птоз левого глаза, полностью закрывающий зрачок, и птоз справа, закрывающий зрачок наполовину. Через 3,5 нед данные проявления регрессировали. У другого пациента отмечался лишь незначительный птоз слева (до 2 мм), однако в течение 3 нед его беспокоило двоение.

Приводим клиническое наблюдение. *Пациентка Д.*, 1947 г.р., в настоящее время находится на пенсии. Жалобы на насильственное зажмуривание глаз, которое резко усиливается при ярком освещении, просмотре телевизора, ходьбе, в положении лежа уменьшается. Блефароспазм настолько выражен, что вызывает состояние функциональной слепоты, в солнечный день не может самостоятельно передвигаться по улице, испытывает затруднения при выполнении работы по дому. Больна 9 лет, когда без видимой причины появились частое моргание, неприятные ощущения в глазах. Неоднократно осматривалась окулистом: офтальмологической патологии не выявлено. Через 8 мес появились движения зажмуривания глаз, обследована в неврологическом отделении, где поставлен диагноз: фокальная мышечная дистония в форме блефароспазма. Наследственность по данному заболеванию не отягощена. Течение заболевания медленно прогрессирующее. Принимала медикаментозное лечение: баклофен, карбамазепин, циклодол, соннапакс без эффекта, клоназепам с незначительным улучшением. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз. В неврологическом статусе: память на текущие события снижена, эмоционально лабильна. Черепные нервы — снижена конвергенция, насильственное зажмуривание глаз до нескольких раз в минуту, апраксии открывания век нет. По шкале оценки блефароспазма — 5 баллов. Блефароспазм уменьшается при применении корректирующих жестов (прикосновении кончиков пальцев к вискам). Сила в конечностях 5 баллов. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричные, средней живости. Координаторные пробы выполняет удо-

Таблица 2. Побочные эффекты БТА у больных БФ

Побочный эффект	Количество больных	%
Боль, параорбитальные микрогематомы	11	17
Отек века	6	9
Изменение положения верхнего века (птоз 1—2 мм) и нижнего века (ретракция, эктропион)	19	29
Птоз, закрывающий зрачок	1	1,5
Сухость глаза, не повлекшая инфицирования	1	1,5
Диплопия	1	1,5
Итого	27*	59,5

Примечание. * — у 3 больных сочетались несколько побочных эффектов.

влетворительно. В позе Ромберга пошатывается. Растройств чувствительности не выявлено. Лечился в неврологическом отделении. Компьютерная томография головного мозга: патологических изменений не выявлено. Первая инъекция БТА выполнена на базе республиканского специализированного кабинета (по введению препарата ботулотоксина А) больным с дистониями. В течение 2003—2007 гг. выполнено 5 инъекций препарата диспорт в дозе от 160 до 200 ЕД. После проведения 1-й инъекции отметила улучшение на 3-и сутки, пик улучшения — на 3-й неделе, развилась медикаментозная ремиссия, которая сохранялась в течение 3 мес, затем появилось частое моргание и через 1 мес — явления блефароспазма. Все инъекции выполнялись по стандартной методике аналогичным образом, применялось разведение препарата диспорт 2,5 мл на 500 ЕД БТА. Введение осуществлялось периорбитально в 4 точки вокруг каждого глаза. Сразу после введения препарата на среднюю часть верхнего века накладывалась бандажная повязка, которая предотвращала распространение препарата в область прикрепления мышцы, поднимающей верхнее веко, для профилактики птоза. В дальнейшем выполнено еще 4 инъекции. Последние 2 года инъекции повторялись каждые 6 мес. После 4-й инъекции, хотя она проводилась аналогичным образом, на 14-е сутки развился птоз правого глаза II степени (на 1/2 прикрывал зрачок), который сохранялся 2 нед, затем регрессировал в течение 1 нед. Через полгода проведена 5-я инъекция диспорта в дозе 200 ЕД, осложнений и побочных реакций после проведения инъекции не было.

Вероятно, появление птоза после очередного введения БТА у больной было связано с неплотным прилеганием бандажной повязки или погрешностями при проведении инъекции препарата.

Причины возникновения и степень выраженности побочных реакций оказывают несомненное влияние на применение препаратов БТА у больных ФФМД.

В Кокрановском обзоре данных 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных применению БТА у 680 больных СК, все выявленные побочные реакции имели незначительную выраженность и были представлены дисфагией, слабостью мускулатуры шеи, локальной болью в месте инъекции, сухостью во рту [9]. Согласно данным литературы, при лечении СК препаратами БТА наиболее частым побочным эффектом бы-

ла дисфагия (5—22%), которая развивалась у женщин в 2 раза чаще и появлялась на 8—10-й день после введения БТА с самостоятельным регрессом через 3—4 нед. Реже описываются более выраженные проявления с затруднениями глотания, аспирацией, приводящие к госпитализации больных. Из других побочных реакций выделяют: сухость во рту (3%), сонливость и недомогание (5%), боль в месте инъекций (2%), головокружение (1%), нечеткость зрения (0,25%), локальную мышечную слабость (2%) [4, 9, 11, 13, 18—20]. При проведении двойного слепого исследования с различными дозами БТА было показано возрастание частоты дисфагии до 39%, с наибольшим количеством наблюдений у больных с дозой препарата 1000 ЕД. Также в этой группе пациентов преобладали слабость мышц шеи (до 56%) и изменение голоса (28%). Дисфагия встречалась чаще при инъекциях в грудиноключично-сосцевидную мышцу, однако отмечалась и при введениях только в задние мышцы шеи [18, 19]. Кроме локальных побочных реакций в литературе описаны и редкие системные осложнения терапии БТА, патогенез развития которых до конца не ясен. К ним относят миопатический (ботулизмоподобный) синдром, недержание мочи, гриппоподобные синдромы (гипертермия, катаральные расстройства), плечевые невропатии, невральные амиотрофии, развитие которых может иметь иммунную природу [3, 5, 10, 14].

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, самыми распространенными были побочные эффекты в виде различных вегетативных реакций: эпизоды не системного головокружения, тахикардия, потливость, сухость во рту, подъемы артериального давления, синкопальные состояния на фоне введения препарата, утомляемость, снижение работоспособности. Подобные реакции отмечались у женщин с повышенным уровнем тревожности. Удельный вес этой группы среди всех побочных эффектов составил почти половину всех нежелательных реакций — 47,5% (24 человека). Признаки вегетативной неустойчивости подтверждались исследованиями вегетативного статуса пациенток. Стоит отметить, что наибольшая выраженность вегетативных проявлений наблюдалась при первом введении БТА, когда больные находились в состоянии ожидания инъекции «ядовитым лекарственным средством», со значительным снижением частоты описанных жалоб или их полным отсутствием при повторных введениях. Единичный случай снижения потенции после введения БТА также можно рассматривать в рамках вегетативной дисфункции.

Полученные данные указывают на важность первичной оценки перед введением препарата преморбидного состояния пациента, исследования вегетативного статуса, назначении при необходимости психотерапевтической и/или медикаментозной коррекции. Возможно проведение школ больных ФФМД с пациентами, которые уже получили терапию БТА.

Вторую группу побочных эффектов составили местные побочные реакции у 19 (37,3%) пациентов: локальная болезненность и микрогематомы в месте инъекции, сухость во рту, легкая слабость разгибателей мышц шеи, которые связаны с локальной диффузией токсина, дозой препарата и техникой выполнения инъекции. Нами не отмечено ни одного случая дисфагии при лечении больных СК. Вероятно, подобный эффект связан с организацией централизованного введения БТА в специализированном

центре высококвалифицированным персоналом, отлаженной техникой введения и достаточным опытом (более 900 инъекций).

Все выявленные нежелательные реакции были легкими и не нарушали социальной активности пациентов, кроме случая миастено-миопатоподобного синдрома. Все осложнения регрессировали самостоятельно, не требуя медикаментозной коррекции.

Отдельный Кокрановский обзор посвящен лечению БТА БФ, где показана более чем 90% эффективность БТА при этой патологии. Побочные реакции при лечении БФ встречаются довольно часто, они обратимы и непродолжительны: незначительно выраженный уни- или билатеральный птоз (20—44,3%) с регрессом за 1—35 дней, диплопия (10—11,3%), проходящая в течение 1—45 дней, лагофтальм (10%), значительная слабость мышц нижней половины лица (3—4,6%), проходящая за 1—10 дней. Возможно появление сухости в глазу и развитие кератита вследствие урежения мигательных движений. Очень ред-

ко отмечаются аллергические реакции в виде кожной сыпи и гриппоподобных симптомов [12, 15].

Согласно полученным нами результатам, при введении препарата БТА в 110 случаях больным БФ лишь в 2 наблюдались значимые побочные эффекты: птоз, закрывающий зрачок, и диплопия. Все побочные реакции были местными и носили кратковременный характер.

Таким образом, среди всех развившихся побочных эффектов чаще всего отмечались вегетативные реакции, которые выявлялись у женщин с повышенным уровнем тревожности и признаками вегетативной дисфункции до лечения БТА, реже — местные побочные явления, связанные с погрешностями в подборе дозы, технике введения, и лишь минимальная часть побочных явлений не зависела от опыта врача и адекватной психокорректирующей подготовки больного к манипуляции. Данные, полученные в нашем исследовании, позволяют утверждать, что терапия БТА является наиболее эффективным симптоматическим и безопасным методом лечения ФФМД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артемьев Д.М., Орлова О.Р., Моренкова А.Э.* Использование ботокса в медицинской практике. *Неврол журн* 2000; 4: 47—51.
2. *Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А.* Лекарственная аллергия. *Аллергология* 2000; 2: 27—32.
3. *Дамулин И.В.* Использование ботулинического токсина (диспорта) в неврологической практике. *Неврол журн* 2000; 3: 39—47.
4. *Орлова О.В., Яхно Н.Н., Коренко Л.А., Скоромец А.А.* Диспорт (токсин ботулизма типа А) в лечении цервикальной дистонии (спастической кривошеи). *Атмосфера. Нервные болезни* 2006; 2: 30—34.
5. *Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др.* Ботулотоксин А — высокоэффективное средство лечения фокальных дистоний. *Журн неврол и психиат* 2000; 5: 32—35.
6. *Тимербаева С.Л.* Ботулинический токсин типа А (диспорт) — новое слово в клинической нейрофармакологии. *Фарматека* 2005; 17: 40—45.
7. *Albanese A.* Update on dystonia. Teaching course 1.2. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Glasgow 2006; 1—17.
8. *Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al.* Dystonia. In: R. Huges, M. Brainin, N.E. Gilhus (eds.). *European Handbook of Neurological Management*. Blackwell Publishing Ltd., 1st ed. 2006; 191—206.
9. *Brashear A.* The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia. *Semin Neurol* 2001; 21: 1: 85—90.
10. *Brin M.F., Hallett M., Jancovich J.* Scientific and therapeutic aspects of botulin toxin. NY:Wilkins 2002; 507.
11. *Comella C.L., Jankovic J., Brin M.F.* Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol* 2000; 12: Supp 5: 15—21.
12. *Costa J., Espirito-Santo C., Borges A. et al.* Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004900.
13. *Costa J., Espirito-Santo C., Borges A. et al.* Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003633.
14. *Dressler D.* Botulinum toxin therapy. Stuttgart:Thieme-Verlag 2000; 192.
15. *Elston J., Russell R.* Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *BMJ* 1985; 290: 1857—1859.
16. *Jankovic J., Brin M.F.* Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1186—1194.
17. *Jankovic J.* Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2004; 75: 951—957.
18. *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 Neurol Neurosurg and Psychiat* 1998; 64: 1: 6—12.
19. *Poewe W., Deuschl G., Nebe A. et al.* 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 Neurol Neurosurg Psychiat* 1998; 64: 1: 13—17.
20. *Tsui J.K.S., Stoessl A.J., Eisen A. et al.* Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *The Lancet* 1986; 2: 245—246.