

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А (ДИСПОРТ) КАК ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ.

О.Р.Орлова¹, С.Л.Тимербаева², С.Е.Хатькова³, Е.М.Дутикова⁴



Резюме.

Диспорт – препарат ботулинического токсина типа А (БТ-А), являющегося наиболее сильнодействующим из 7 нейротоксинов, вырабатываемых анаэробом *Cl. botulinum*. БТ-А, блокирует высвобождение ацетилхолина из двигательных нервных терминалей. Локальное введение БТ-А в лечебных дозах (100-1500 ЕД Диспорта) приводит к развитию дозозависимой хемоденервации и долговременному расслаблению мышц. Процесс реиннервации мышц происходит в среднем в течение 3-4 месяцев. Этот период определяет ширину «терапевтического окна» БТ-А. Нервно-паралитическое действие токсина используется в клинике с целью лечения дистонии и спастичности более 20 лет. Инъекции БТ-А (Диспорт) стали методом выбора при ряде тяжелых, резистентных к традиционной терапии состояний, таких как фокальные дистонии (спастическая кривошея, блефароспазм и др.). Лечение обычно хорошо переносится больными, побочные эффекты немногочисленны, обратимы и представлены, в основном, локальной слабостью близлежащих к месту инъекции мышц. Соблюдение разработанных на основе клинического опыта правил применения БТ-А позволяет проводить терапию пациенту без потери чувствительности к препарату в течении длительного времени.

Структура и механизм действия ботулотоксина.

Ботулинический токсин типа А (БТ-А) – белок, состоящий из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепочек, соединенных дисульфидным мостиком, представляет собой наиболее сильнодействующий токсин из 7 антигенно-различных нейротоксинов, синтезируемых анаэробной бактерией *Cl. botulinum*. Высокая тропность БТ-А к холинэргическим нервным окончаниям и его способность блокировать экзоцитоз ацетилхолина (АЦХ) в синаптическую щель нервно-мышечного синапса за счет деструкции белкового комплекса SNAP-25 позволяют достигнуть состояния долговременной химической денервации при локальном внутримышечном введении токсина. Клинический эффект БТ-А проявляется в виде мышечной релаксации и возможности коррекции нарушений тонуса мышц и движений. Однако терапевтическое действие БТ-А обратимо. Трансмиссия АЦХ восстанавливается путем спраунтинга нервных терминалей и формирования новых синаптических контактов, что обычно происходит в течение 3-4 месяцев и вновь обеспечивает иннервацию парализованной мышцы. Поэтому для поддержания клинического эффекта инъекции БТ-А следует периодически повторять.

Возможность использования терапевтического потенциала ботулинического токсина впервые была высказана Kerner J. в начале XIX столетия. Пророческое предсказание Кернера сбылось в 1981 г., когда офтальмолог Scott A. опубликовал первое сообщение о лечении косоглазия с помощью БТ-А. Scott A. проложил путь клиническим исследованиям БТ-А во многих медицинских специальностях – офтальмологии, неврологии, отоларингологии, педиатрии, гастроэнтерологии, урологии, косметологии и др. За прошедшие четверть века наметилась устойчивая тенденция к расширению как официальных, так и потенциальных показаний к терапии БТ-А.

Чистая форма ботулинического токсина типа А была выделена в 1920-х гг. в Калифорнийском Университете доктором Herman Sommer, а изолированную кристаллическую форму в 1946 году получил микробиолог и токсиколог Dr. Edward J. Schantz в Висконсинском университете. В 1949 году Burgen с колле-

гами продемонстрировал, что ботулинический экзотоксин блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах. В 1979 году Edward J. Schantz получил высокоочищенный ботулинический токсин типа А (БТА), пригодный для терапевтических целей, а калифорнийский офтальмолог A.B.Scott успешно применил полученный чистый токсин для лечения косоглазия у людей. В 1989 г. в США было получено разрешение на клиническое применение препарата, который до 1992 года назывался Oculinum (с 1992 он стал называться Ботокс). В 1990 в Великобритании разрешен к применению препарат ботулотоксина А Диспорт. С того времени ботулотоксин типа А прочно завоевал репутацию самого эффективного, безопасного и популярного лекарственного средства для лечения мышечных спазмов. В 1994 Ботокс, а в 1999г. Диспорт были зарегистрированы в России по неврологическим показаниям, а в 2004 году – также и по эстетическим показаниям. В настоящее время в мире продолжается тотальное расширение сфер применения ботулотоксина и синтез новых лекарственных форм различных серотипов.

При внутримышечной инъекции ботулотоксина развиваются 2 эффекта: прямое ингибирование альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование гамма-мотонейронного холинэргического синапса на интрафузальном волокне. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъектированных мышц и значительном уменьшении боли в них. При внутрикожной инъекции развивается блокада постганглионарных симпатических нервов и прекращается потоотделение на 6-8 месяцев.

При локальном введении в терапевтических дозах ботулотоксин не проникает через гемато-энцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов. По-видимому, имеются минимальный пресинаптический захват и обратный аксональный транспорт из места его введения, что может служить основой для проявления дистантных эффектов препарата. Процесс пресинаптического расщепления транспортных белков ботулотоксином является необратимым и занимает в среднем 30-60 минут, поэтому специфический ботулинический антитоксин эффективен лишь в течение часа после поступления токсина к органам-мишеням. Несмотря на то, что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо, клиническое миорелаксирующее действие препарата после проведенной инъекции начинает проявляться через несколько дней: в мелких мышцах лица, гортани, кисти – через 2-7 дней, в крупных мышцах шеи, конечностей и туловища – через 7-14 дней, в коже и экзокринных железах – через 1-5 дней. Однако, имеются наблюдения как мгновенного наступления эффекта, так и отсроченного на 3-4 недели.

Клиническая сфера применения ботулотоксина может включать 4 группы различных синдромов:

1. гиперактивность поперечно-полосатых мышц (страбизм, гемифациальный спазм, блефароспазм, спастическая кривошея и другие фокальные дистонии, спастичность, ДЦП, ригидность, гиперфункциональные мимические морщины, тремор, тики и др.);
2. гиперактивность мышц сфинктеров (ахалазия кардии, нарушения мочеиспускания – детрузорно-сфинктерная диссинергия, спастический запор, геморрой и трещины прямой кишки, вагинизм);

3. гиперфункция экзокринных желез (гипергидроз, гиперсаливация, слезотечение);
4. болевые синдромы (миофасциальные и мышечно-тонические синдромы, головная боль напряжения, мигрень, лицевые боли).

Многие из перечисленных показаний официально зарегистрированы в большинстве стран мира, в том числе, в России. По другим ведутся или уже успешно завершены клинические испытания по всем правилам доказательной медицины.

Размер поля денервации, вызываемой инъекцией токсина, зависит от дозы токсина и объема вводимого раствора. Наилучшие результаты достигаются при равномерном распределении препарата в несколько точек вдоль одной мышцы. Кроме того, более полная блокада нервных терминалей наступает при инъекции токсина вблизи концевых моторных пластинок периферического нерва.

Биологическая активность препаратов БТ-А выражается в единицах, одна единица определяется как 50 %-ная летальная доза для самок мышей Swiss-Webster с массой тела 18–20 г при интраперитонеальном введении. Во флаконе Диспорта содержится 500 ЕД.

БТ-А. Средние лечебные дозы препарата составляют 100–1500 ЕД. Хранится Диспорт при температуре от +2 до +8°C. Приготовленный раствор Диспорта сохраняет стабильность в течение 8 часов при температуре от 2 до 8°C.

Физиологические и клинические эффекты ботулотоксина-А

К настоящему времени накопились факты, свидетельствующие о том, что эффекты БТА при лечении фокальных дистоний и других неврологических расстройств значительно сложнее и шире, чем временный локальный блок проведения в терминалях альфа-мотонейронов. По-видимому, имеется блокада как интрафузальных, так и экстрафузальных волокон, что может объяснить более широкую зону действия препарата после локального введения. Предполагается действие токсина и на терминали чувствительных волокон различной модальности. В частности, это может объяснить быстрый анальгетический эффект инъекции БТА. За счет механизма деафферентации рецепторов мышечных веретен и других видов чувствительных систем БТА может оказывать непрямые эффекты на вышележащие отделы ЦНС. При исследовании моторного потенциала выявлено уменьшение латентных периодов его компонентов, снижение активации париетальной коры и каудальной дополнительной моторной области при ПЭТ, изменение реципрокного торможения на уровне спинного мозга у больных с дистонией руки, отдельных компонентов стволовых тригеминальных и слуховых вызванных потенциалов.

Центральные механизмы действия БТА были исследованы нами при лечении больных краниальной дистонией (КД) и цервикальной дистонией (ЦД). В 25% случаев обнаружено дистантное действие: после инъекции препарата в мышцы одной области у больных с мультифокальной дистонией наблюдалось уменьшение дистонических расстройств в других областях. Этот эффект нельзя объяснить диффузией препарата в соседние мышечные группы, так как действие могло проявляться в уменьшении дистонии в отдаленных мышцах (например, уменьшение проявлений писчего спазма при лечении ЦД и КД). При исследовании вызванных брюшных рефлексов было показано достоверное снижение интернейронной гиперактивности, характерной для дистонии, хотя

и не достигающее нормальных показателей после первой инъекции. Уменьшение возбудимости спинальных интернейронов может свидетельствовать о воздействии БТА на нейрональные системы ЦНС через снижение афферентного потока к спинному мозгу. Такое опосредованное влияние ботулотоксина на стволовые и спинальные интернейроны может быть одним из наиболее вероятных объяснений дистантных эффектов, наблюдающихся в терапевтической практике. Ясно, что механизм действия ботулотоксина шире, чем только локальное миорелаксирующее действие. Клинические ремиссии в течении дистонии, нередко вызываемые инъекциями препарата, также, возможно, обусловлены тем, что вызываемая этим препаратом деафферентация рецепторов мышечных веретен способна привести к перестройке в нейродинамическом субстрате дистонии. Это позволяет считать БТА средством не только симптоматического, но и патогенетического лечения дистонии. Воздействие БТА на афферентные механизмы подтверждается также динамикой болевых проявлений: боль исчезает раньше, чем проявляется полное миорелаксирующее действие препарата.

Противопоказания к лечению ботулотоксином следующие: миастения, миастенические и миастеноподобные синдромы, повышенная чувствительность к компонентам препарата, гемофилия, воспалительный процесс в месте инъекции, беременность, лактация. Относительным противопоказанием (ограничением) является прием препаратов, влияющих на нервно-мышечную передачу: антибиотиков-аминогликозидов, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов, курареподобных миорелаксантов.

Побочное действие БТА зависит, главным образом, от локализации инъецированных мышц и дозы препарата. Местные реакции наблюдаются 2-5 % случаев - микрогематомы (до 7 дней), боль в месте инъекции (до 1 суток). Системные реакции могут возникать при применении препарата в высоких дозах - незначительная общая слабость, гриппоподобные явления в течение недели. Реакции, связанные с распространением препарата на мышечные группы, расположенные вблизи места инъекции, зависят от области введения препарата. При лечении блефароспазма, гемифациального спазма ожидаемым побочным эффектом является птоз (в 10-20 % случаев), слезотечение (в 0,5-1 % случаев). Крайне редко (менее, чем в 0,1 % случаев) могут развиваться эктропион, кератит, диплопия, энтропион, экхимоз. При инъекции в обе кивательные мышцы в 2-5 % случаев может наблюдаться дисфагия, продолжающаяся 3-4 недели. Как правило, указанные побочные эффекты не требуют дополнительной терапии и регрессируют в пределах 1 месяца после инъекции. Не отмечено отрицательного влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению движущимися механизмами.

Ботулотоксин в лечении двигательных расстройств.

Ботулинотерапия двигательных расстройств представляет сегодня отдельный, хорошо изученный раздел неврологии. Научным и клиническим аспектам ботулотоксина посвящено множество исследований и фундаментальных монографий, в том числе, в России [1,2]. Не будет преувеличением сказать, что именно начало применения ботулотоксина дало всплеск интереса к изучению патофизиологии фокальных дистоний и других дискинезий.

Фокальные дистонии. Термин «дистония» используется для описания неврологического синдрома, характеризующегося продолжительными мышечными сокращениями, часто приводящими к повторяющимся деформирующим движениям и устойчивым патологическим позам в во-

влеченных областях тела. Существующие классификации дистонических синдромов основаны на следующих пяти принципах: 1) выраженность клинических проявлений: нарушение только одного действия, нескольких действий, наличие в покое, фиксированные позы, контрактуры; 2) клиническая характеристика: скорость, длительность и время проявления насильственных движений (быстрые, медленные, продолжительные, фиксированные, пароксизмальные); 3) распределение по телу: выделяют дистонию фокальную, сегментарную, мультифокальную, гемидистию, генерализованную; 4) возраст начала: младенческий (до 2 лет), детский (2-12 лет), ювенильный (13-20 лет), зрелый (старше 20 лет); 5) этиология: первичная (спорадическая или семейная) и вторичная (со специфической этиологией). Первичная дистония является самой частой формой дистонии. Распространенность фокальных дистоний, дебютирующих в зрелом возрасте, в США составляет не менее 40 на 100 тыс. населения, в Европе – 15-16 на 100 тыс. населения, из них цервикальная дистония – 5,7, блефароспазм – 3,6, писчий спазм – 1,4, ларингеальная дистония – 0,67, дистония конечностей – 0,21, оро-мандибулярная – 0,09 на 100 тыс. населения. Женщины преобладают во всех группах.

Наиболее распространенными формами фокальных дистоний являются краниальная дистония (КД), включающая синдромы блефароспазма, оро-мандибулярной дистонии, ларингеальной и фарингеальной дистонии, цервикальная дистония (ЦД), писчий спазм (ПС) и другие «профессиональные» дистонии (у машинисток, телеграфистов, музыкантов и др.). Редкой формой является фокальная дистония стопы. Фокальные дистонии поражают лиц трудоспособного возраста, высока степень социальной дезадаптации и инвалидизации больных вследствие формирования у них выраженного функционального дефекта (функциональной «слепоты» при блефароспазме, нарушения речи, жевания и глотания – при оро-мандибулярной и фарингеальной дистонии, голосообразования – при ларингеальной дистонии, удержания головы в прямом положении – при цервикальной дистонии, нарушения письма – при писчем спазме и т.д.).

Наиболее распространенным в мире способом лечения фокальных дистоний являются повторные локальные инъекции токсина ботулизма. Предпочтительнее, чтобы лечение фокальных дистоний ботулотоксином проводил врач-невролог, специализирующийся и имеющий опыт и интерес в области двигательных расстройств, поэтому следует приветствовать организацию амбулаторных клинических центров двигательных расстройств и ботулинотерапии. Оптимальная доза для локального внутримышечного введения при лечении блефароспазма составляет 120-200 ЕД Диспорта на 1 процедуру, при лечении спастической кривошеи – 500-800 ЕД Диспорта (на 1 процедуру). Инъекции повторяются 2-3 раза в год, однако нередки случаи, когда повторные инъекции индуцируют ремиссию в течении заболевания, и последующие инъекции могут производиться по мере необходимости, иногда 1 раз в 2-3 года.

Цервикальные дистонии. Kessler K.R. и соавт. провели первое проспективное исследование длительной эффективности 16 введений Диспорта в период свыше 4 лет у больных ЦД и показали, что терапия БТ-А является безопасной и дает хорошие стабильные результаты даже после 5 лет лечения. При этом степень эффекта не зависела от тяжести заболевания, сложности паттерна ЦД, возраста начала болезни, ее длительности, половой принадлежности больного или дозы препарата. Данные исследования показали, что у большинства больных выраженное улучшение происходит после нескольких первых инъекций со стабилизацией состояния между 4 и 8 введениями. В связи с этим истинное качество лечения не может быть правильно оценено до 6-й

или 8-й инъекции, особенно у больных с недостаточным начальным эффектом [3].

Поскольку терапия БТ-А подразумевает проведение регулярных повторных инъекций, вопрос безопасности лечения на протяжении длительного периода очень важен. Опубликованные исследования долгосрочного применения БТ-А подтверждают сохранение благоприятного профиля безопасности. Наблюдавшиеся при этом нежелательные явления обычно локализовались в месте инъекции, были легкой или умеренной степени выраженности, являлись обратимыми и несистемными. Мета-анализ безопасности и переносимости БТ-А показал, что единственными побочными эффектами, которые наблюдались достоверно чаще при лечении ЦД и БСП в сравнении с контролем, были локальная слабость и птоз [4]. В целом результаты рандомизированных контролируемых испытаний и опыт многолетнего применения БТ-А в клинике характеризуют данный метод лечения как безопасный с потенциально более низким риском осложнений в сравнении с альтернативными видами терапии.

Гемифациальный спазм - ГФС - периферический миоклонический гиперкинез, проявляющийся кратковременными произвольными сокращениями мышц одной половины лица, иннервируемых лицевым нервом (все мимические мышцы, m. platyzma и m. stapedius в среднем ухе). Самая частая причина ГФС – раздражение или компрессия корешка лицевого нерва в месте его выхода из Варолиева моста аномально расположенной артерией на основании мозга. Кроме того, другие процессы в области мосто-мозжечкового угла (опухоль) могут проявляться симптомами ГФС, поэтому нейровизуализация (МРТ головы) должна проводиться каждому пациенту для исключения объемного процесса. ГФС возникает в зрелом возрасте, чаще у женщин, и в 70-90 % - на левой половине лица. Стойкий эффект может дать хирургическое лечение – микроваскулярная декомпрессия, однако операция на задней черепной ямке всегда связана с риском для жизни. Инъекции ботулотоксина являются средством выбора для большинства больных ГФС. Тактика инъекций – такая же, как при блефароспазме, но только с одной стороны. Доза Диспорта – 60-100 ЕД на 1 процедуру.

Результаты отчета о долгосрочном лечении ГФС Диспортом продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность, которые сохранялись на протяжении 12 лечебных сессий [5]. Так, только 3 % курсов инъекций оказались неэффективными, но при последующем лечении реакция на препарат все же имела место.

Лечение **спастичности и детского церебрального паралича** – всегда этапное, комплексное, предпочтительнее, чтобы оно проводилось в специализированных центрах, где ботулотоксину отведена своя ключевая роль в ряду других реабилитационных методик. Задачи лечения ботулотоксином спастичности у взрослых должны быть реалистичными: улучшение функциональных возможностей, лечение боли и мышечных спазмов, облегчение физиотерапевтических занятий, облегчение ухода за обездвиженным больным, устранение косметического дефекта, улучшение функциональных возможностей, лечение нарушений мочеиспускания (спазм сфинктера), в итоге – как можно более ранняя активизация больного.

Функциональные результаты применения БТА в лечении спастичности очевидны: увеличение скорости ходьбы, длины шага, увеличение функциональных возможностей руки, улучшение управления инвалидной коляской, облегчение обслуживания обездвиженных больных, предупреждение скелетно-мышечных осложнений (контрактур, подвывихов, мышечных спазмов и др.) и косметических дефектов.

Среди факторов, влияющих на эффективность терапии спастичности с помощью БТ-А, дополнительно выделяют сочетание инъекций с физиотерапией и другими реабилитационными методиками. Комбинированное применение различных видов лечения на ранней стадии восстановления (менее 12 месяцев после инсульта) может улучшить долгосрочную мобильность пациентов. Изучение безопасности и эффективности повторных курсов лечения постинсультной спастичности руки показало, что внутримышечные инъекции 1000 ЕД Диспорта с интервалами в 12 недель являются эффективным, безопасным и хорошо переносимым пациентами методом лечения, не приводящим к повышенной частоте развития побочных эффектов [6]. Инъекции БТ-А (400–750–1000–1500 ЕД Диспорта) также способствуют объективному функциональному улучшению ходьбы у пациентов со спастическим эквипонированием стопы после перенесенного инсульта [7–9].

Цели лечения спастичности при ДЦП можно разделить на краткосрочные и долгосрочные. Краткосрочные – улучшить функцию конечности, уменьшить боль и дискомфорт, улучшить самообслуживание. Долгосрочные – предотвратить изменения в мышечной ткани, удлинить мышечные волокна, улучшить рост конечности, предотвратить развития динамических и фиксированных контрактур, предотвратить изменения в сухожилиях, деформаций и дистопий суставов и скелета в более позднем периоде, избежать или отодвинуть сроки операции. Применение ботулотоксина (Диспорт) при ДЦП показано при относительной сохранности функции мышц, в случаях динамической (не фиксированной) контрактуры, при возможности использования в реабилитации функции мышц синергистов и антагонистов, при сохранности мотивационного поведения. В России ботулотоксин включен в обязательном порядке в стандарт лечения ДЦП.

Многие исследования свидетельствуют о положительных эффектах инъекций БТ-А в плане повышения диапазона дви-

жений, снижения мышечного тонуса или улучшения походки у пациентов, страдающих ДЦП. К особенностям применения БТ-А в детской практике относятся введение токсина в растущую мышцу и расчет требуемой дозы с учетом веса пациента. Ретроспективное многоцентровое исследование с наибольшим числом наблюдений (758 больных) было проведено Bakheit A.M.O., сообщившим о достижении при ДЦП хорошего клинического эффекта со средней длительностью 19 недель в 82 % случаев введения БТ-А. Главной целью применения Диспорта в этом исследовании являлось улучшение функционального статуса больных [10].

Данные о дозах Диспорта у детей варьируют у разных авторов и по нашему личному опыту от 20 ЕД/кг до 30 ЕД/кг. Рекомендации исследователей относительно наиболее благоприятного возрастного диапазона для лечения БТ-А детей, страдающих ДЦП, достаточно схожи. Средний возраст пациентов в большинстве исследований составлял 5–6 лет. Пути повышения эффективности БТ-А при ДЦП включают корректный отбор больных, корректный выбор мышц-мишеней, обязательное сочетание с физиотерапией и другими методами реабилитационной программы.

Заключение

Результаты многочисленных исследований и наш личный многолетний опыт свидетельствуют о том, что инъекции БТ-А (Диспорт) являются методом лечения с высоким терапевтическим потенциалом. Локальное применение Диспорта отчетливо ослабляет дистонические и недистонические гиперкинезы, снижает выраженность спастичности, улучшая тем самым качество жизни больных и их функциональные возможности. Терапия Диспортом хорошо переносится пациентами и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение токсина ботулизма типа А в клинической практике – М, 2000. – 208 с.
2. Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Левин О.С. Лечение экстрапиримидных расстройств ботулотоксином / В кн. Экстрапиримидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. М., 2002. С. 567-77.
3. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. J Neurol 1999;246:265-74.
4. Newmann WJ, Davis TL, Padaliya BB, et al. Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. Mov Disord 2004;19:1384-5.
5. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. JNNP 1998;64(6):751-77.
6. Bakheit AMO, Fedorova NV, Skoromets AA, et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. JNNP 2004;75(11):1558-61.
7. Скоромец АА, Тимербаева СЛ, Коренко ЛА и др. Использование ботулинического токсина типа А (диспорта) в лечении спастичности нижней конечности после перенесенного инсульта: двойное слепое проспективное плацебо-контролируемое испытание // Неврологический журнал. 2001. № 5. С. 34-37.
8. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. Cerebrovasc Dis. 2003;15(4):289-300.
9. Abbruzzese G, Lentino C, Diociaiuti S, et al. Baropodometric analysis of stance in stroke patients treated with botulinum toxin type A for spastic equinovarus foot. Arch Pharmacol 2002;365(suppl. 2):R9.
10. Bakheit MO. Dysport® (Botulinum toxin type A) in the management of pediatric spasticity associated with cerebral palsy: results of a retrospective, multicentre study. Mov Disord 1999;15(suppl. 2):46.



DYSR0809-1

НАШ ОПЫТ
ваше решение