

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 120



7'2020

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

Ботулинический токсин типа А (IncobotulinumtoxinA) при спастических формах детского церебрального паралича: ретроспективный анализ клинического опыта

© А.А. КУРЕНКОВ, Л.М. КУЗЕНКОВА, Б.И. БУРСАГОВА, О.А. КЛОЧКОВА, В.В. ЧЕРНИКОВ, М.А. КУЗНЕЦОВА, У.Ш. АШРАФОВА, О.С. КУПРИЯНОВА

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Ретроспективная оценка опыта применения IncobotulinumtoxinA в лечении спастичности у детей с детским церебральным параличом (ДЦП).

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 185 детей со спастическими формами ДЦП, из них 114 (61,6%) мальчиков. Средний возраст пациентов составил $3,8 \pm 2,5$ года; средняя масса тела — $14,2 \pm 6,9$ кг. Инъекции IncobotulinumtoxinA проводили в мышцы-мишени в соответствии с клинической необходимостью по зарегистрированным показаниям или на основании рекомендации консилиума специалистов и добровольного информированного согласия представителя пациента. Критерием эффективности было снижение мышечного тонуса в мышцах-мишенях через 2 нед после проведения инъекций минимум на 1 балл по модифицированной шкале Эшворта.

Результаты. Средняя доза IncobotulinumtoxinA составила $154,5 \pm 67,7$ ЕД и $11,6 \pm 4,7$ ЕД на 1 кг массы тела. В нижних конечностях наиболее частыми мышцами-мишенями были тонкая (65,4% случаев, доверительный интервал (ДИ) 58,1—72,2) и икроножная (49,4% случаев, ДИ 41,8—56,6), а в верхних конечностях — круглый пронатор (58,9% случаев, ДИ 51,5—66,1). Нежелательные явления были отмечены у 13 (7,0%) пациентов. У 9 пациентов они были квалифицированы как легкие и у 4 — как умеренной степени выраженности.

Заключение. Полученные в исследовании данные подтвердили эффективность и безопасность применения IncobotulinumtoxinA для снижения спастичности у пациентов с ДЦП. Рассчитанные средние дозы IncobotulinumtoxinA для каждой из мышц-мишеней и частота их применения при разных формах ДЦП могут быть использованы при выборе тактики антиспастического лечения и планирования ботулинотерапии.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ботулинический токсин типа А, IncobotulinumtoxinA, модифицированная шкала Эшворта, спастичность.

Информация об авторах:

Куренков А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>; e-mail: alkurenkov@gmail.com

Кузенкова Л.М. — <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Бурсагова Б.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Клочкова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

Черников В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Кузнецова М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6603-3145>

Ашрафова У.Ш. — <https://orcid.org/0000-0003-1721-5609>

Куприянова О.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9816-6919>

Как цитировать:

Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И., Клочкова О.А., Черников В.В., Кузнецова М.А., Ашрафова У.Ш., Куприянова О.С. Ботулинический токсин типа А (IncobotulinumtoxinA) при спастических формах детского церебрального паралича: ретроспективный анализ клинического опыта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):68–77.

<https://doi.org/10.17116/jnevro202012007168>

Botulinum toxin type A (Incobotulinum toxin A) in spastic forms of cerebral palsy: a retrospective analysis of clinical experience

© A.L. KURENKOV, L.M. KUZENKOVA, B.I. BURSAGOVA, O.A. KLOCHKOVA, V.V. CHERNIKOV, M.A. KUZNETSOVA, U.S. ASHRAFOVA, O.S. KUPRIANOVA

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Автор, ответственный за переписку: Куренков Алексей Львович — e-mail: alkurenkov@gmail.com

Corresponding author: Kurenkov A.L. — e-mail: alkurenkov@gmail.com

Abstract

Objective. A retrospective analysis of the experience of using Incobotulinum toxin A injections for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy (CP).

Material and methods. One hundred and eighty-five children with spastic forms of CP, including 114 boys (61,6%), were studied. The average age of the patients was $3,8 \pm 2,5$ years; the average weight was $14,2 \pm 6,9$. The patients received injections of Incobotulinum toxin A according to registered indications or recommendations of a consultation of specialists and voluntary informed consent of the patient's representative. At least 1 point decrease of muscle tone according to the modified Ashworth scale was used as a criterion of the antispastic effect of Incobotulinum toxin A.

Results. The total dose of Incobotulinum toxin A for the whole group of patients with CP was $154,5 \pm 67,7$ U and $11,6 \pm 4,7$ U per kg/body weight. The gracilis muscle (65,4% of cases, 95%CI 58,1—72,2) and the gastrocnemius muscle (49,4% of cases, 95%CI 41,8—56,6) were the most frequently injected targets in the lower extremities, and the pronator teres muscle (58,9% of cases, 95%CI 51,5—66,1) — in the upper extremities. Adverse events were observed in 13 patients (7,0%). They were mild in 9 patients and moderate in 4 patients.

Conclusion. Our data confirmed the effectiveness and safety of Incobotulinum toxin A injections in spastic CP. The calculated average doses of Incobotulinum toxin A for target muscles and the frequency of different spasticity patterns could serve as a reference for the botulinum therapy planning.

Keywords: cerebral palsy, botulinum toxin type A, Incobotulinum toxin A, modified Ashworth scale, spasticity.

Information about authors:

Kurenkov A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>; e-mail: alkurenkov@gmail.com

Kuzenkova L.M. — <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Bursagova B.I. — <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Klochkova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

Chernikov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Kuznetsova M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6603-3145>

Ashrafova U.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1721-5609>

Kuprianova O.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9816-6919>

To cite this article:

Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Bursagova BI, Klochkova OA, Chernikov VV, Kuznetsova MA, Ashrafova US, Kuprianova OS. Botulinum toxin type A (Incobotulinum toxin A) in spastic forms of cerebral palsy: a retrospective analysis of clinical experience. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):68–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007168>

Ботулинотерапия при детском церебральном параличе (ДЦП) с успехом применяется во всем мире уже более 25 лет [1–3]. Первые публикации были акцентированы на оценку эффективности и безопасности инъекций препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в икроножные мышцы для коррекции эквинусной установки стоп [4–8]. Постепенно при проведении ботулинотерапии стал преобладать многоуровневый подход, при котором, помимо икроножных мышц, инъекции выполнялись и в другие мышцы нижних и верхних конечностей [9, 10]. Появлялись публикации, показывающие эффективное применение ботулинотерапии только для коррекции спастичности мышц бедра при двусторонних формах ДЦП [11]. С увеличением количества мышц-мишеней на процедуру инъекций встал вопрос о максимальной безопасной общей дозе применяемых препаратов БТА. Рекомендованные общие дозы были опубликованы в европейском и международных консенсусах по применению ботулинотерапии при ДЦП [12–14]. К 2010 г. высокая доказанная эффективность и безопасность применения инъекций БТА для лечения спастичности у детей и подростков с ДЦП были подтверждены в систематическом обзоре (уровень «А» согласно критериям доказательной медицины) [15]. Дальнейшие исследования ботулинотерапии были сконцентрированы на оценке долгосрочных эффектов при применении повторных инъекций [16], а также на возможности улучшения функциональных возможностей пациентов с ДЦП [17]. В недавно опубликованном обзоре существующих методов лечения ДЦП ботулинотерапия также продемонстрировала высокий уровень

доказанной эффективности в достижении широкого спектра реабилитационных целей и задач [18]. На сегодняшний день применение БТА у пациентов с ДЦП не ограничивается только снижением спастичности мышц нижних и верхних конечностей. Данный метод эффективно применяется для коррекции начальных контрактур и увеличения объема пассивных движений (совместно с этапным гипсованием), лечения избыточного слюнотечения, улучшения двигательных функций и более эффективного достижения поставленных целей реабилитации (в сочетании с физической и эрготерапией) [18]. Также имеются контролируемые клинические исследования, показывающие эффективность ботулинотерапии для коррекции вторичной дистонии при ДЦП, профилактики дислокации бедра (как изолированно, так и в комбинации с отводящими ортезами), увеличении скорости ходьбы (в комбинации с электрической стимуляцией), улучшении функции руки (совместно с электрической стимуляцией или ортезированием), купировании боли, связанной с длительно существующей спастичностью [18]. В 2017 г. спектр препаратов БТА, разрешенных для применения у детей в России, расширился благодаря регистрации нового показания: «спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при детском церебральном параличе у детей в возрасте от 2 до 18 лет» для IncobotulinumtoxinA. С этого времени началось активное применение этого препарата для лечения спастичности при ДЦП в России.

Цель исследования — ретроспективная оценка опыта применения IncobotulinumtoxinA в лечении спастичности у пациентов с ДЦП.

Таблица 1. Распределение общей дозы IncobotulinumtoxinA на процедуру в зависимости от диагноза, возраста и уровня значений по GMFCS. Значения представлены в виде медианы и стандартного отклонения ($M \pm SD$), диапазона доз и интерквартильных размахов (min, max; 95% ДИ)

Table 1. Distribution of the total dose of IncobotulinumtoxinA per injection procedure, depending on the diagnosis, age, and GMFCS level. The values are represented as the median and standard deviation ($M \pm SD$), the dose range, and interquartile ranges (min, max; 95% CI)

Показатель	Возраст (годы)	Общая доза (ЕД)	Доза на кг массы тела (ЕД/кг)
Гемипаретическая форма	3,2±1,2	76,9±36,7	5,4±2,4
	2—5	45—200	2,8—11,1
	(2,6—3,8)	(58,7—95,2)	(4,1—6,6)
Спастическая диплегия	3,7±2,5	153,3±66,1	11,0±4,6
	2—14	35—320	2,2—19,3
	(3,2—4,3)	(138,8—167,7)	(10,0—12,0)
Спастический тетрапарез	4,0±2,8	172,4±62,8	13,7±3,6
	2—13	25—370	2,1—23,7
	(3,4—4,6)	(158,8—186,1)	(12,9—14,5)
GMFCS I	3,2±1,2	83,6±33,0	6,2±3,5
	2—5	45—165	2,8—15,9
	(2,6—3,8)	(67,2—100,0)	(4,5—7,9)
GMFCS II	3,9±2,8	148,2±65,3	9,7±4,6
	2—14	35—320	2,3—19,3
	(2,8—5,1)	(121,3—175,1)	(7,8—11,6)
GMFCS III	3,1±1,8	151,3±60,7	11,7±4,4
	2—10	40—310	3,0—18,9
	(2,6—3,7)	(132,4—170,2)	(10,3—13,0)
GMFCS IV	4,2±2,8	172,8±74,8	12,8±4,5
	2—13	25—370	2,1—23,7
	(3,5—4,8)	(154,5—191,0)	(11,8—13,9)
GMFCS V	4,2±2,9	165,2±51,6	13,9±3,3
	2—13	90—290	4,6—19,2
	(3,1—5,2)	(146,9—183,5)	(12,7—15,1)

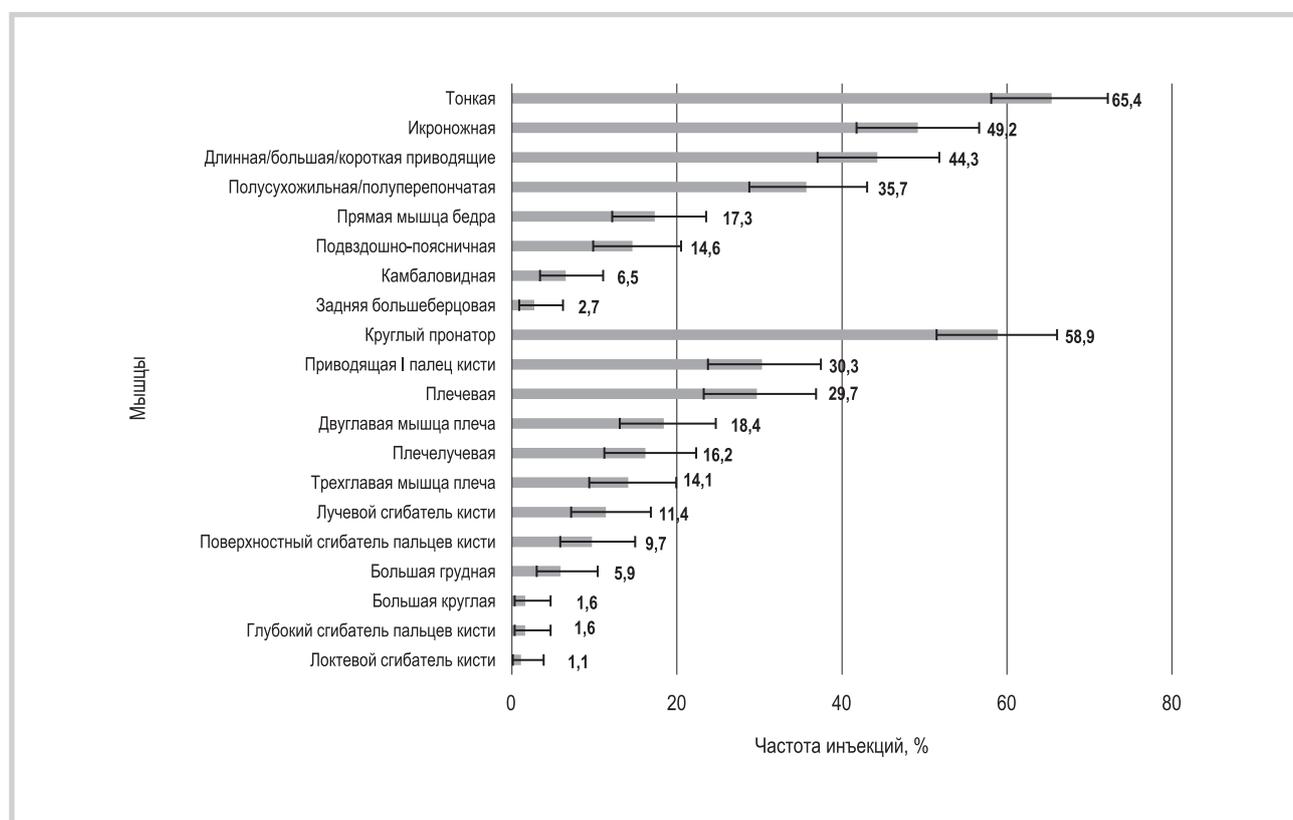


Рис. 1. Частота (%; 95% ДИ) инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы нижних и верхних конечностей по всей группе пациентов с ДЦП.

Fig. 1. Frequency (%; 95% CI) of IncobotulinumtoxinA injections into the muscles of the lower and upper extremities the whole group of patients with cerebral palsy.

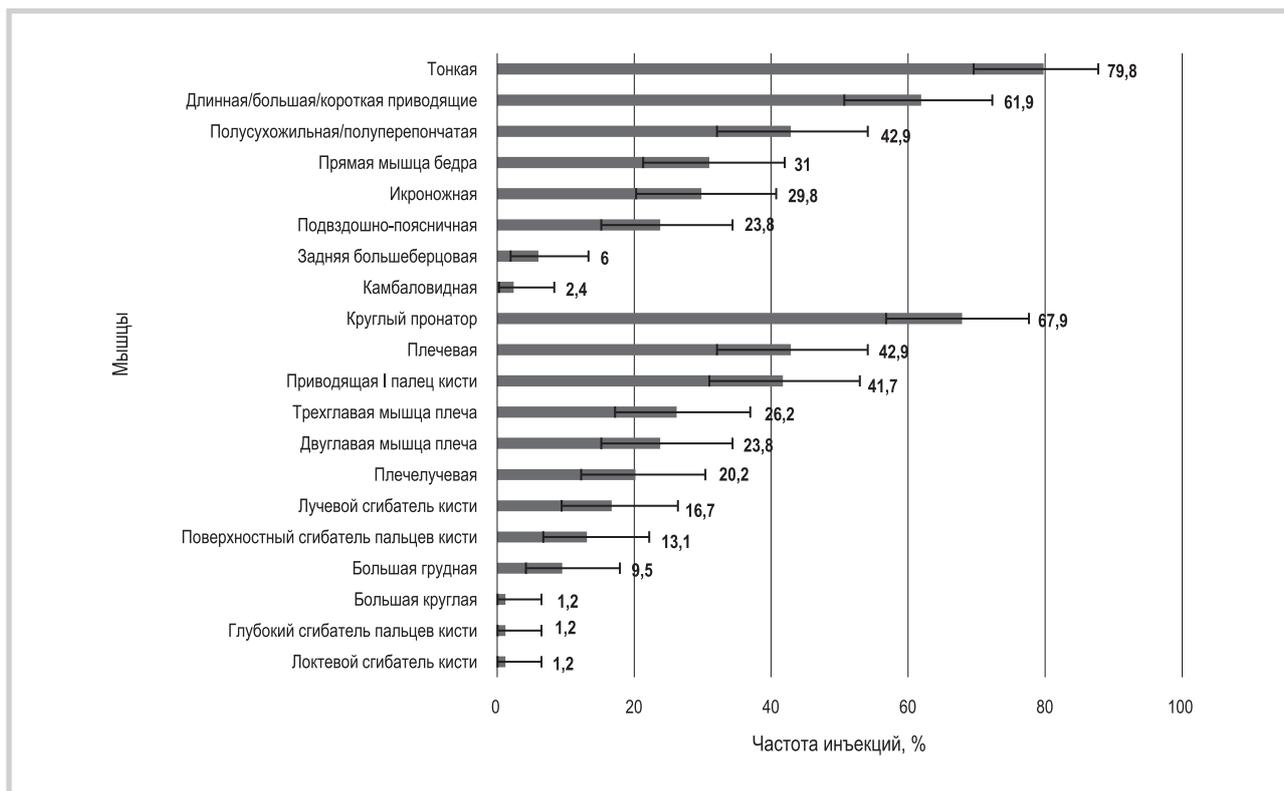


Рис. 2. Частота (% , 95% ДИ) инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП, спастическим тетрапарезом.

Fig. 2. Frequency (% , 95% CI) of IncobotulinumtoxinA injections into the muscles of the lower and upper extremities in patients with spastic tetraplegia.

Материал и методы

На базе двух неврологических отделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с ноября 2017 г. по март 2020 г. было проведено открытое ретроспективное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) наличие спастической формы ДЦП (спастический тетрапарез, спастическая диплегия или гемипаретическая форма) независимо от уровня нарушения больших моторных функций (оценивались по шкале GMFCS — Gross Motor Function Classification System);

2) оценка мышечного тонуса 2 балла и выше по модифицированной шкале Эшворта в предполагаемых мышцах-мишенях;

3) возраст пациента от 2 до 17 лет на момент проведения инъекции;

4) комплаентность родителей выбранному лечению и согласие на проведение всех запланированных процедур.

Критерии исключения пациентов в исследование:

1) наличие фиксированных контрактур;

2) предшествующая ботулинотерапия, проведенная менее чем за 6 мес до включения в исследование;

3) отсутствие значимого снижения мышечного тонуса в мышцах-мишенях через 2 нед после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA (<1 балла по модифицированной шкале Эшворта);

4) выраженные проявления дистонии или хореоатетоза в предполагаемых мышцах-мишенях.

Под нашим наблюдением находились 185 детей с ДЦП, из них 114 (61,6%) мальчиков. Распределение по формам ДЦП: у 18 (9,7%) детей спастический гемипарез, у 83 (44,9%) — спастическая диплегия и у 84 (45,4%) — спастический тетрапарез. Распределение пациентов по GMFCS: I уровень — 18 (9,7%) детей, II — 25 (13,5%), III — 42 (22,7%), IV — 67 (36,2%), V — 33 (17,8%). Средний возраст пациентов составил $3,8 \pm 2,5$ года (от 2 до 14 лет); средняя масса тела пациентов — $14,2 \pm 6,9$ кг (min 7,7, max 71,0; Q25; Q75 — 10,7 и 15,2).

Все дети были госпитализированы для проведения комплексного лечения, которое включало проведение ботулинотерапии при наличии показаний и реабилитационных мероприятий. Включенные в исследование пациенты не получали ботулинотерапию ранее или имели опыт применения других препаратов БТА, но по разным причинам отказались от повторного их использования. Перед проведением процедуры ботулинотерапии ребенка осматривали как минимум 2 врача, прошедших обучение и сертифицированных для использования препаратов БТА, определения показаний к выполнению инъекций. Родители или опекуны подписывали специально разработанный протокол информированного согласия, который включал диагноз ребенка, его возраст и массу тела, полный протокол процедуры с указанием дозы препарата для каждой мышцы-мишени, общей дозы на процедуру и дозы на 1 кг массы тела. Непосредственно перед инъекциями препарат восстанавливали 0,9% раствором хлорида натрия до содержания 50 ЕД IncobotulinumtoxinA в 1 мл. Для инъекций

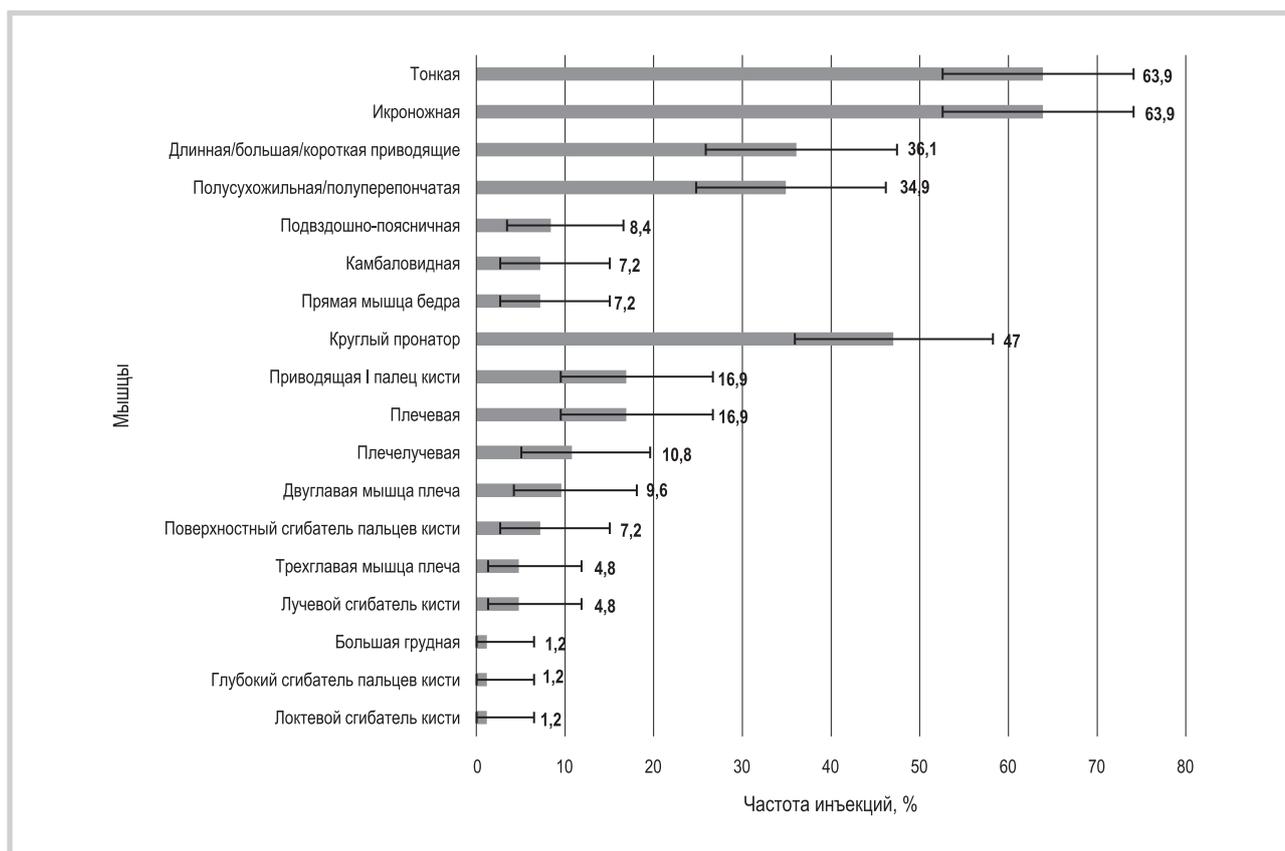


Рис. 3. Частота (% , 95% ДИ) инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП, спастической диплегией.

Fig. 3. Frequency (% , 95% CI) of IncobotulinumtoxinA injections into the muscles of the lower and upper extremities in patients with diagnosis CP, spastic diplegia.

использовали инсулиновые шприцы со съёмными иглами, длину которых подбирали в зависимости от глубины расположения каждой мышцы-мишени. Введение IncobotulinumtoxinA осуществляли под контролем ультразвуковой визуализации.

После выполнения инъекций IncobotulinumtoxinA все пациенты проходили 2-недельный курс реабилитации с включением методов физической реабилитации (курс массажа, занятий адаптивной физкультурой с методистом, по показаниям занятия на тренажерах) и физиотерапевтического лечения (сухая иммерсия, методики с применением биологической обратной связи по электромиографическому и стабиллографическому каналам и др.).

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с помощью статистического пакета программы IBM SPSS Statistics (USA) Version 26.0. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики: для количественных признаков — количество наблюдений (n), среднее значение (Mean), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ), минимум и максимум (min, max); для качественных признаков — абсолютное (n) и процентное (%) значения. Для расчета 95% ДИ процентного значения качественного признака применяли метод Клоппера—Пирсона (Clopper—Pearson test).

Результаты

Общая доза IncobotulinumtoxinA во всей группе пациентов с ДЦП составила $154,5 \pm 67,7$ ЕД (min 25, max 370; 95% ДИ 144,7—164,4) и $11,6 \pm 4,7$ ЕД/кг (min 2,1, max 23,7; 95% ДИ 11,0—12,4) при расчете на 1 кг массы тела. Распределение общей дозы в зависимости от диагноза, возраста и уровня по GMFCS представлено в табл. 1.

Число пациентов, получивших инъекции в мышцы ног, составило 165 (89,2%), в мышцы рук — 119 (64,3%). В нижних конечностях наиболее частыми мышцами-мишенями были тонкая (65,4% случаев, 95% ДИ 58,1—72,2) и икроножная (49,4% случаев, 95% ДИ 41,8—56,6), а в верхних конечностях — круглый пронатор (58,9% случаев, 95% ДИ 51,5—66,1). Частота инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы ног и рук по всей группе пациентов представлена на рис. 1.

В группе пациентов со спастическим тетрапарезом в нижних конечностях наиболее часто инъецировали тонкую мышцу (79,8% случаев, 95% ДИ 69,6—87,8) и приводящие мышцы бедра (61,9% случаев, 95% ДИ 50,7—72,3), а в верхних конечностях — круглый пронатор (67,9% случаев, 95% ДИ 56,8—77,6) и плечевую мышцу (42,9% случаев, 95% ДИ 32,1—54,1). Частота инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы ног и рук у пациентов со спастическим тетрапарезом представлена на рис. 2.

В группе пациентов со спастической диплегией в нижних конечностях с одинаково высокой частотой

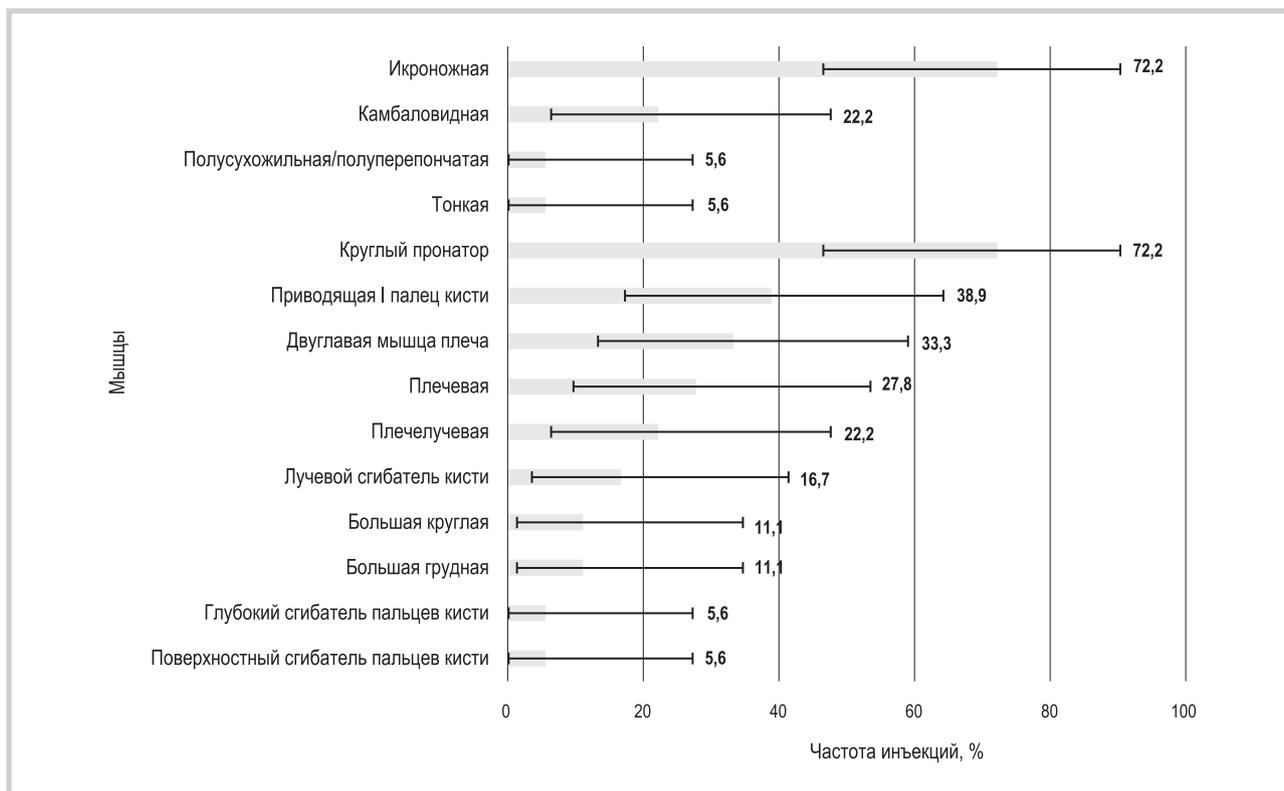


Рис. 4. Частота (% , 95% ДИ) инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП, гемипаретической формой.

Fig. 4. Frequency (% , 95% CI) of IncobotulinumtoxinA injections into the muscles of the lower and upper extremities in patients with diagnosis CP, spastic hemiplegia.

инъектировали тонкую (63,9% случаев, 95% ДИ 52,5–74,1) и икроножную (63,9% случаев, 95% ДИ 52,5–74,1) мышцы, а в верхних конечностях — круглый пронатор (47,7% случаев, 95% ДИ 35,9–58,3), в то время как плечевую мышцу — только в 16,9% случаев (95% ДИ 9,5–26,7). Частота инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы ног и рук у пациентов со спастической диплегией представлена на рис. 3.

В группе пациентов с гемипаретической формой ДЦП распределение инъектированных мышц было принципиально другим. В нижних конечностях инъекции выполняли преимущественно в икроножную мышцу (72,2% случаев, 95% ДИ 46,5–90,3), а в верхних конечностях с такой же частотой инъектировали круглый пронатор (72,2% случаев, 95% ДИ 46,5–90,3), реже — мышцу, приводящую I палец кисти (38,9% случаев, 95% ДИ 17,3–64,2) и еще реже — двуглавую мышцу плеча (33,3% случаев, 95% ДИ 13,3–59,0) и плечевую мышцу (27,8% случаев, 95% ДИ 9,7–53,5). Частота инъекций IncobotulinumtoxinA в мышцы ноги и руки у пациентов с гемипаретической формой ДЦП представлена на рис. 4.

Средние дозы IncobotulinumtoxinA были рассчитаны для каждой мышцы-мишени нижних и верхних конечностей и представлены в табл. 2 и 3.

Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 13 (7,0%) пациентов: у 2 (1,1%) явления назофарингита, у 3 (1,6%) гематомы в местах инъекций, у 3 (1,6%) повышение температуры, у 5 (2,7%) избыточная мышечная слабость инъектированных мышц. НЯ были квалифицированы как лег-

кие у 9 пациентов или умеренной степени выраженности у 4, не требовали специального лечения и полностью купировались в течение 2 нед.

Обсуждение

При проведении ботулинотерапии одним из важнейших вопросов является общая доза препарата на процедуру инъекций, так как от этого зависит не только ожидаемая эффективность лечения, но и его безопасность. В нашем исследовании общая доза IncobotulinumtoxinA в целом по всей группе пациентов с ДЦП составила $154,5 \pm 67,7$ ЕД и $11,6 \pm 4,7$ ЕД/кг. У пациентов с гемипаретической формой она была в 2 раза ниже, а при спастическом тетрапарезе — несколько выше. Наибольшую общую дозу IncobotulinumtoxinA использовали у пациентов с GMFCS IV. В публикации А. Leon-Valenzuela и соавт. [19], посвященной применению IncobotulinumtoxinA для лечения спастичности при ДЦП, приведены похожие цифры общей дозы при расчете на 1 кг массы тела — $8,5 \pm 5,4$ ЕД. Однако общая доза на процедуру в этом наблюдении была выше — $191,7 \pm 126,2$ ЕД. Это было связано с тем, что средний возраст пациентов в этом исследовании также был значительно выше — $8,3 \pm 4,0$ года. В другом наблюдении испанских авторов [20] средняя общая доза составила $212,9 \pm 62,4$ ЕД IncobotulinumtoxinA (максимальная доза была 300 ЕД), при этом ни в одном из случаев общая доза не превышала 12 ЕД/кг. В монографию «NeuroKids: child neurology workbook» [21], которая вышла

Таблица 2. Дозы (ЕД) IncobotulinumtoxinA для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей

Table 2. Doses (U) of IncobotulinumtoxinA for target muscles of the lower and upper extremities used for injection procedures in patients with spastic forms of CP. Medians and standard deviations (M±SD), confidence intervals and dose ranges are presented

Мышца	n	M±SD	95% ДИ	min; max
Ноги				
подвздошно-поясничная	27	22,4±8,1	19,2—25,6	10; 40
прямая мышца бедра	32	15,9±7,1	13,4—18,5	7,5; 35
длинная/большая/короткая приводящие	82	20,8±7,4	19,2—22,4	10; 40
тонкая	121	19,8±5,8	18,7—20,8	10; 40
полусухожильная/ полуперепончатая	66	25,0±9,8	22,6—27,4	10; 80
икроножная	91	49,5±16,1	46,1—52,7	20; 150
камбаловидная	12	28,3±14,9	18,8—37,8	15; 70
задняя большеберцовая	5	25,0±5,0	18,8—31,2	20; 30
Руки				
большая грудная	11	11,8±3,4	9,6—14,1	10; 20
большая круглая	3	13,3±2,9	6,2—20,5	10; 15
трехглавая мышца плеча	26	12,5±3,6	11,0—13,9	7,5; 25
двуглавая мышца плеча	34	16,9±10,6	13,2—20,6	10; 70
плечевая	55	16,3±7,3	14,3—18,2	10; 50
плечелучевая	30	10,3±6,7	7,7—12,7	5; 40
круглый пронатор	109	12,3±6,1	11,2—13,5	5; 50
лучевой сгибатель кисти	21	8,7±2,4	7,8—9,9	5; 15
локтевой сгибатель кисти	2	20,0±14,1	n/a	10; 30
поверхностный сгибатель пальцев кисти	18	10,7±4,0	8,7—12,7	5; 20
глубокий сгибатель пальцев кисти	3	5,8±1,4	2,2—9,4	5; 7,5
приводящая I палец кисти	56	5,8±1,7	5,4—6,3	5; 10

Примечание. Здесь и в табл. 3: n/a — в группе были 2 пациента, в связи с этим показатели не рассчитывали.

Note. Here and table 3: n/a — there were 2 patients in the group, so the parameters were not calculated.

Таблица 3. Дозы (ЕД/кг) IncobotulinumtoxinA для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей

Table 3. Doses (U/kg of body weight) of IncobotulinumtoxinA for target muscles of the lower and upper extremities used for injection procedures in patients with spastic forms of CP. Medians and standard deviations (M±SD), confidence intervals and dose ranges are presented

Мышца	n	M±SD	95% ДИ	min; max
Ноги				
подвздошно-поясничная	27	1,7±0,3	1,6—1,8	1,0; 2,7
прямая мышца бедра	32	1,2±0,4	1,1—1,4	0,4; 2,2
длинная/большая/короткая приводящие	82	1,6±0,4	1,5—1,7	0,9; 3,3
тонкая	121	1,6±0,4	1,5—1,7	0,6; 3,6
полусухожильная/ полуперепончатая	66	1,9±0,5	1,8—2,0	0,8; 4,2
икроножная	91	3,6±0,7	3,5—3,8	1,7; 6,8
камбаловидная	12	1,8±0,5	1,4—2,1	1,2; 3,2
задняя большеберцовая	5	1,7±0,3	1,4—2,0	1,4; 2,1
Руки				
большая грудная	11	0,9±0,2	0,8—1,0	0,6; 1,3
большая круглая	3	0,9±0,3	0,1—1,6	0,6; 1,2
трехглавая мышца плеча	26	1,1±0,2	1,0—1,2	0,8; 1,6
двуглавая мышца плеча	34	1,1±0,3	1,0—1,2	0,7; 2,0
плечевая	55	1,2±0,3	1,1—1,3	0,7; 2,0
плечелучевая	30	0,7±0,2	0,6—0,7	0,4; 1,1
круглый пронатор	109	0,9±0,2	0,8—0,9	0,4; 1,4
лучевой сгибатель кисти	21	0,7±0,2	0,6—0,8	0,4; 1,0
локтевой сгибатель кисти	2	0,6±0,2	n/a	0,4; 0,7
поверхностный сгибатель пальцев кисти	18	0,8±0,3	0,7—0,9	0,3; 1,3
глубокий сгибатель пальцев кисти	3	0,4±0,1	0,1—0,7	0,3; 0,6
приводящая I палец кисти	56	0,5±0,1	0,4—0,5	0,3; 0,8

под ред. проф. F. Heinen, включены рекомендации по применению IncobotulinumtoxinA при ДЦП — общая доза на процедуру обычно составляет 10–20 ЕД на 1 кг массы тела, но если масса тела ребенка с ДЦП >25 кг, то можно применять дозы, используемые для взрослых пациентов. В недавно завершеном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании влияния терапии IncobotulinumtoxinA на двигательные функции при ДЦП — ТИМ (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement) — максимальная общая доза препарата составила 400 ЕД, или 16 ЕД/кг при массе тела ребенка <25 кг [22]. В исследовании открытой фазы ТИМО (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label) максимальная общая доза препарата в одной из групп была еще выше — 500 ЕД, или 20 ЕД/кг при массе тела ребенка <25 кг [23]. В нашем наблюдении максимальная общая доза составила 370 ЕД.

В нашей группе пациентов самыми частыми инъецированными мышцами нижних конечностей были тонкая (65,4% случаев, 95% ДИ 58,1–72,2) и икроножная (49,4% случаев, 95% ДИ 41,8–56,6), а верхних конечностей — круглый пронатор (58,9% случаев, 95% ДИ 51,5–66,1). Такая высокая частота инъекций в тонкую мышцу, вероятно, связана с тем, что в нашей выборке преобладали дети с GMFCS III и IV уровней (22,7 и 36,2% пациентов соответственно) с характерным патологическим двигательным стереотипом — с приведением бедер и их внутренней ротацией. К такому положению при вертикализации детей с тяжелыми двусторонними формами ДЦП приводит спастичность тонкой мышцы, что обычно подтверждается при проведении специального мануального тестирования [24].

По данным шведского регистра пациентов с ДЦП [25], чаще всего инъекции БТА проводят в икроножную мышцу, причем пик ботулинотерапии приходился на возраст 4–6 лет, когда число детей, получивших инъекции в данную мышцу, достигает 60% [26]. Это соответствует возрастному максимуму проявлений спастичности икроножной мышцы при естественном течении ДЦП. При гемипаретической форме ДЦП, по нашим данным, частота инъекций в икроножную мышцу была еще выше — 72,2%, а при спастической диплегии почти совпала с данными шведских исследователей — 63,9%.

При спастическом тетрапарезе и гемипаретической форме ДЦП инъекции IncobotulinumtoxinA в круглый пронатор заняли второе место по частоте среди всех мышц-мишеней (67,9 и 72,2% соответственно), а при спастической диплегии — третье (47,0%). Во многих зарубежных публикациях, посвященных спастичности верхних конечностей при ДЦП, указывается, что пронаторная или сгибательно-пронаторная установка наблюдаются чаще других [14, 27]. В российском исследовании также было показано, что спастичность в круглом пронаторе развивается раньше и чаще, чем в других мышцах руки, а также быстрее формируется пронаторная контрактура, что обосновывает максимально раннее применение ботулинотерапии для этой мышцы [28].

Самая высокая доза IncobotulinumtoxinA в нашем исследовании требовалась для коррекции спастичности икроножных мышц — 3,6±0,7 ЕД/кг (ДИ 3,5–3,8), причем наибольшее значение отмечено у пациентов с GMFCS II (4,1±0,8 ЕД/кг). Также большую дозу (5 ЕД/кг) IncobotulinumtoxinA применяли в итальянском исследовании для инъекций в икроножные мышцы у пациентов

со спастической диплегией и гемипаретической формой ДЦП [29]. Еще большие максимальные значения для всей группы сгибателей стопы (обычно в максимальной дозе инъецировали икроножную мышцу и дополнительно еще одну из мышц-синергистов — камбаловидную, заднюю большеберцовую, длинный сгибатель пальцев стопы, длинный сгибатель I пальца стопы) применяли в исследовании ТИМ — 8 ЕД/кг [22]. Дозы для камбаловидной и задней большеберцовой мышц в нашем исследовании практически совпадали — 1,8±0,5 ЕД/кг (95% ДИ 1,4–2,1) и 1,7±0,3 ЕД/кг (95% ДИ 1,4–2,0) соответственно. Поэтому у пациентов с эквиноварусной установкой стопы при высоком уровне спастичности суммарная доза для группы сгибателей стопы была практически такой же, как в исследовании ТИМ. Таким образом, для коррекции эквиноварусной установки стопы у амбулаторных пациентов с ДЦП может быть использована достаточно высокая доза IncobotulinumtoxinA для эффективного купирования спастичности.

Значительно меньшие дозы были использованы в нашем исследовании при спастичности мышц бедра — для полусухожильной/полуперепончатой 1,9±0,5 ЕД/кг (95% ДИ 1,8–2,0), подвздошно-поясничной, приводящих бедра и тонкой (см. табл. 3). Эти дозы оказались несколько меньшими, чем приведенные в монографии «NeuroKids: child neurology workbook» [21], в которой для препарата IncobotulinumtoxinA при введении в крупные мышцы при ДЦП была рекомендована доза от 3 до 6 ЕД на 1 кг массы тела.

При инъекциях IncobotulinumtoxinA в мышцы-мишени верхних конечностей в нашем исследовании относительно невысокие дозы были применены для сгибателей локтевого сустава (плечевая 1,2±0,3 ЕД/кг (95% ДИ 1,1–1,3) и двуглавой плеча 1,1±0,3 ЕД/кг (95% ДИ 1,0–1,2), причем самые высокие дозы для этих мышц использовали у пациентов с GMFCS IV и V. Среди мышц-мишеней предплечья самая высокая доза применена для круглого пронатора — 0,9±0,2 ЕД/кг (95% ДИ 0,8–0,9). В монографии «NeuroKids: child neurology workbook» [21] рекомендованные дозы для небольших мышц составляют 0,5–2,0 ЕД/кг, что почти полностью соответствует значениям, полученным в нашем исследовании (см. табл. 3). В исследовании ТИМО для введения в мышцы верхней конечности была рекомендована доза 4 ЕД/кг при массе тела ребенка <25 кг или общая доза 100 ЕД для мышц одной руки, если масса тела пациента была >25 кг [23]. Эту дозу распределяли в соответствии с клинической необходимостью между сгибателями предплечья, кисти и пальцев.

Частота НЯ в нашем исследовании была невысокой (7,0% случаев) и выраженность их — нетяжелой, что в целом совпадает с данными большинства других публикаций [19, 29, 30]. Так, в исследовании итальянских авторов [29] сравнивали профиль безопасности препаратов IncobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA у 35 пациентов с гемипаретической формой ДЦП (18 детей) и спастической диплегией (17) в возрасте от 3 до 18 лет. Результаты исследования показали одинаковый профиль безопасности для исследованных препаратов БТА: НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, купировались самостоятельно и не требовали специального лечения. В исследовании ТИМ, включавшем 2 цикла инъекций IncobotulinumtoxinA в двойной слепой фазе, у 4,8% пациентов развились НЯ, которые были расценены исследователями как

связанные с проводимой терапией [22]. Наиболее высокая (7,1%) частота НЯ отмечена в группе с самой высокой общей дозой — 400 ЕД, или 16 ЕД/кг при массе тела ребенка <25 кг. Ни один из пациентов не прекратил участие в исследовании по причине развития НЯ, связанных с лечением. Также не было зарегистрировано ни одного случая развития серьезного НЯ, связанного с проводимой терапией [22]. В исследовании открытой фазы ТИМО выполняли 4 цикла инъекции IncobotulinumtoxinA, и частота НЯ имела тенденцию к снижению — от 14,3% в первом цикле инъекций до 9,4% в четвертом цикле. Наиболее частыми НЯ были назофарингит (5,7%), бронхит (3,8%), вирусные инфекции дыхательных путей (2,4%) и инфекции верхних дыхательных путей (2,4%) [23]. Авторы сделали вывод, что дети и подростки с ДЦП хорошо переносят длительную, многоуровневую, направленную на различные паттерны спастичности терапию IncobotulinumtoxinA в дозе до 20 ЕД/кг (<500 ЕД). На протяжении четырех инъекционных циклов лечение IncobotulinumtoxinA продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и переносимости, при этом не было выявлено новых или неожиданных проблем безопасности [23].

Заключение

Полученные в нашем исследовании на большом контингенте пациентов (185 детей со спастическими формами ДЦП с разным уровнем двигательных возможностей) данные показывают, что лечение с применением IncobotulinumtoxinA является эффективным и безопасным. Средняя общая доза IncobotulinumtoxinA во всей группе пациентов с ДЦП была невысокой — 154,5±67,7 ЕД, или 11,6±4,7 ЕД/кг, однако необходимо отметить что основной контингент в нашем исследовании составляли дети раннего возраста (средний — 3,8±2,5). Наивысшая общая доза была использована для лечения многоуровневой спастичности у пациентов с GMFCS IV и не превышала 370 ЕД. Рассчитанные средние дозы IncobotulinumtoxinA для каждой из инъецированных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей и частота их применения при разных формах ДЦП могут быть использованы при выборе тактики антиспастического лечения и планирования ботулинотерапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-a toxin: Preliminary investigation. *J. Pediatr. Orthop.* 1993;13:489-495.
- Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, Placzek R. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629-1648. <https://doi.org/10.3390/toxins7051629>
- Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr Drugs*. 2019;21(4):261-281. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>
- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J. Pediatr. Orthop.* 1994;14(3):299-303.
- Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum toxin A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture*. 1999;10(1):1-9.
- Koman LA, Brashear A, Rosenfeld S, Chambers H, Russman B, Rang M, Root L, Ferrari E, Garcia de Yébenes Prous J, Smith BP, Turkel C, Walcott JM, Molloy PT. Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics*. 2001;108(5):1062-1071.
- Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L, MacLean J, Lin JP, Lynch B, Theologis T, Wendorff J, Eunson P, Cosgrove A. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2002;44(10):666-675.
- Polak F, Morton R, Ward C, Wallace WA, Doderlein L, Siebel A. Double-blind comparison of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscle in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:551-555.
- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, Gormley ME, Guyer BM, Heinen F, Holton AF, Matthews D, Molenaers G, Motta F, García Ruiz PJ, Wissel J. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture*. 2000;11(1):67-79. Review.
- Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr. Drugs*. 2003;5(1):11-23. Review.
- Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, Berweck S, Haverkamp F, Nass G, Döderlein L, Breitbach-Faller N, Schulte-Mattler W, Korinthenberg R. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006;48(1):10-13. <https://doi.org/10.1017/S0012162206000041>
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, Andersen GL, Aydin R, Becher JG, Bernert G, Caballero IM, Carr L, Valayer EC, Desiato MT, Fairhurst C, Filipetti P, Hassink RI, Husted U, Jozwiak M, Kocer SI, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I, Kuttlay S, Mäenpää H, Mall V, McArthur P, Morel E, Papavassiliou A, Pascual-Pascual I, Pedersen SA, Plasschaert FS, van der Ploeg I, Remy-Neris O, Rinders A, Di Rosa G, Steinlin M, Tedroff K, Valls JV, Viehweger E, Molenaers G. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010;14:45-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.09.005>
- Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, O'Flaherty S, Graham HK; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010;17 Suppl 2:9-37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x>
- Fehlings D, Novak I, Berweck S, Hoare B, Stott NS, Russo RN. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertoncity: international consensus statement. *European Journal of Neurology*. 2010;17(Suppl. 2):38-56. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x>
- Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, Ashwal S, Fehlings DL, McLaughlin J, Morrison LA, Shrader MW, Tilton A, Vargus-Adams J. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2010;74(4):336-343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f>
- Delgado MR, Bonikowski M, Carranza J, Dabrowski E, Matthews D, Russman B, Tilton A, Velez JC, Grandoulier AS, Picaut P. Safety and efficacy of repeat open-label AbobotulinumtoxinA treatment in pediatric cerebral palsy. *J. Child Neurol.* 2017;32(13):1058-1064. <https://doi.org/10.1177/0883073817729918>

17. Tilton A, Russman B, Aydin R, Dincer U, Escobar RG, Kutlay S, Lipczyk Z, Velez JC, Grandoulier AS, Tse A, Picaut P, Delgado MR. AbobotulinumtoxinA (Dysport_®) improves function according to goal attainment in children with dynamic equinus due to cerebral palsy. *J. Child Neurol.* 2017;32(5):482-487. <https://doi.org/10.1177/0883073816686910>
18. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, Langdon K, Namara MM, Paton MC, Popat H, Shore B, Khamis A, Stanton E, Finemore OP, Tricks A, Te Velde A, Dark L, Morton N, Badawi N. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(2):3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
19. Leon-Valenzuela A, Sanchez Palacios J, del Pino Algarrada R. Clinical practice with incobotulinumtoxinA (Xeomin) in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy. *Toxicon.* 2016;123:S53.
20. Hijazi S, Arcas M. Effectiveness and safety assessment of incobotulinumtoxinA (Xeomin) injections in the lower-limb muscles of young, low-weight children with cerebral palsy. *Toxicon.* 2016;123:S39.
21. *NeuroKids: child neurology workbook* (Ed. Prof. F. Heinen). Kohlhammer, 2017.
22. Heinen F, Kanovský P, Schroeder SA, Berweck S, Chambers HG, Dabrowski E, Geister TL, Dersch H, Martinez-Torres FJ, Lehn A, Pulte I, Gaebler-Spira D. Efficacy and safety of IncobotulinumtoxinA for lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy. *Toxicon.* 2018;156:S44.
23. Kanovský P, Heinen F, Schroeder SA, Berweck S, Chambers HG, Dabrowski E, Geister TL, Dersch H, Martinez-Torres FJ, Lehn A, Pulte I, Martinez-Torres FJ, Gaebler-Spira D. Long-term safety and efficacy of IncobotulinumtoxinA for lower- or combined upper- and lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy. *Toxicon.* 2018;156:S56.
24. Thomason P, Rodda J, Willoughby K, Graham K. Orthopaedic assessment. In book: *Cerebral palsy: science and clinical practice* (Eds. B. Dan, M. Mayston, N. Paneth, L. Rosenbloom). London: Mac Keith Press, 2014;287-311.
25. Franzen M, Hägglund G, Alriksson-Schmidt A. Treatment with botulinum toxin A in a total population of children with cerebral palsy — a retrospective cohort registry study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017;18(1):520. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1880-y>
26. Hägglund G, Wagner P. Development of spasticity with age in a total population of children with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:150. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-150>
27. Eliasson AC, Burtner P. *Improving Hand Function in Children with Cerebral Palsy*. London: Mac Keith Press, 2008.
28. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук. *Педиатрическая фармакология.* 2013;10(5):31-39.
Klochkova OA, Kurenkov AL, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM. Spasticity patterns of hand muscles and botulinum toxin therapy application in patients with cerebral palsy with upper limb involvement. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013;10(5):31-39. (In Russ.).
29. Carraro E, Trevisi E, Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin®] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(4):532-537. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.008>
30. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Бурсагова Б.И., Каримова Х.М., Кузенкова Л.М., Мамедьяров А.М., Намазова-Баранова Л.С., Агранович О.В., Агранович А.О., Соболева О.А., Хапаева М.М., Батышева Т.Т., Саржина М.Н. Эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А при лечении детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2017;117(11):44-51.
Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, Karimova KM, Kuzenkova LM, Mamedyarov AM, Namazova-Baranova LS, Agranovich OV, Agranovich AO, Soboleva OA, Khapaeva MM, Batsysheva TT, Sarzhina MN. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (IncobotulinumtoxinA) in the treatment of patients with cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2017;117(11):44-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711137-44>

Поступила 18.05.20

Received 18.05.20

Принята в печать 20.05.20

Accepted 20.05.20

Для заметок

Для заметок



МАЛЕНЬКИЙ ШАГ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА БОЛЬШОЙ ШАГ ДЛЯ ЭТОГО РЕБЕНКА



КСЕОМИН — БОТУЛОТОКСИН НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ^{1,2}

- Свободный от комплексообразующих белков^{1,2}
- Не требует охлаждения при хранении и транспортировке³
- Удобный для подбора дозировки детям: флаконы 50 ЕД и 100 ЕД

 **Ксеомин**
Ботулинический токсин типа А
ДОСТИЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЦЕЛИ

Ксеомин. **Регистрационное удостоверение** № ЛСР-004746/08. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. **Состав (1 флакон):** ботулинический токсин типа А 50 ЕД (или 100 ЕД), сахара 4,7 мг, сывороточный альбумин человека 1,0 мг. **Показания к применению:** блефароспазм, идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность руки после инсульта, спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стоп при детском церебральном параличе у детей в возрасте от 2 до 18 лет, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица. **Противопоказания:** препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи. Препарат не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях. **Способ применения и дозы:** препарат могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином. Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** в редких случаях возможны побочные реакции в виде птоза, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которые полностью обратимы и имеют временный характер. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне. ООО «Мерц Фарма», 123112, Москва, Пресненская наб., 10, блок С «Башня на набережной». Тел.: (495) 653 8 555. Факс: (495) 653 8 554. *Спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при ДЦП. Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Реклама.*

¹ Bigalke H. In: Jankovic J, et al. Botulinum Toxin — Therapeutic clinical practice and science. Saunders Elsevier, 1st ed; 2009.

² Frevert J. Drugs R D, 2010; 10(2):67–73.

³ Ксеомин. Инструкция по применению: grls.rosminzdrav.ru.