



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных
болезней

Центр
междисциплинарной
стоматологии
и неврологии

Реабилитационный потенциал ботулинотерапии: возможности препаратов нового поколения

Д.м.н., проф. О.Р. ОРЛОВА

Современная медицинская реабилитация подразумевает восстановление у пациента как физических возможностей, так и психических функций и эстетического облика. Арсенал методов и лекарственных средств, используемых восстановительной медициной, пополнился уникальными возможностями препаратов токсина ботулизма типа А (БТА), активно используемого во многих областях медицины, в том числе неврологии. Хорошо себя зарекомендовал препарат нового поколения БТА Ксеомин, который по своей эффективности и безопасности аналогичен испытанным препаратам ботулотоксина первого поколения, а по целому ряду свойств имеет ряд несомненных преимуществ.

Возможности применения ботулинотерапии

Ботулинотерапия – область клинической медицины, перед которой стоят задачи изучения механизмов действия препаратов ботулинического токсина и разработки методик лечения им различных заболеваний, проявляющихся мышечным спазмом, болью и вегетативной дисфункцией. Ботулинотерапия развивается в России уже более 17 лет. Высочайшая эффективность и максимальная безопасность ботулинотерапии подтверждены исследованиями, которые отвечают принципам доказательной медицины. Научным и клиническим аспектам применения ботулотоксина посвящено множество исследований и фундаментальных монографий, в том числе в России.

Ботулинотерапия двигательных расстройств является сегодня отдельным, хорошо изученным разделом неврологии. Именно начало применения токсина ботулизма типа А вызвало всплеск интереса к изучению патофизиологии фокальных дистоний, спастичности, детского церебрального паралича и других расстройств. Реабилитационный потенциал ботулинотерапии заложен в особенностях терапевтического эффекта локальных инъекций БТА, которые характеризуются максимальной безопасностью и высоким контролем, дозозависимостью, управляемостью, предсказуемостью и относительной простотой процедуры. Принципиальный механизм действия всех типов ботулинических токсинов заключается в пресинаптической блокаде транспортных

белков, обеспечивающих транспорт везикул ацетилхолина через кальциевые каналы нервной терминали периферического холинергического синапса с последующим выбросом ацетилхолина в синаптическую щель. Ацетилхолин является медиатором в синапсах парасимпатической нервной системы, некоторых синапсах ЦНС, в соматических двигательных и преганглионарных симпатических нервных окончаниях. Холинорецепторы находятся в скелетных и гладких мышцах, внутренних органах, симпатических и парасимпатических ганглиях. Особым видом холинорецепторов являются N-холинорецепторы афферентных окончаний, расположенных в вегетативных ганглиях, где они, по существу, становятся рецепторами сенсорного волокна.

Внутримышечная инъекция ботулотоксина инициирует прямое ингибирование альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование гамма-мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъектированных мышц и значительном уменьшении боли в них. При внутритрикожной инъекции развивается блокада постганглионарных симпатических нервов на 6–8 месяцев и прекращается потоотделение.



Инъекции БТА в обязательном порядке входят в комплексные программы реабилитации взрослых пациентов со спастичностью любой этиологии и детей, страдающих ДЦП. Тенденцией современного реабилитационного подхода является профилактическое применение БТА в остром периоде инсульта и черепно-мозговой травмы, а также более раннее начало ботулинотерапии при ДЦП. Для потенцирования эффекта ботулинотерапии обязательно применяется ЭМГ-локация мышечных мишеней и постинъекционная электростимуляция, для чего в России создан и успешно используется портативный миограф-стимулятор «МИСТ» (фирма «Нейротех»). Наряду с лечением или профилактикой спастичности у данной категории больных, ботулинотерапия применяется для коррекции сialорей, нейрогенных расстройств мочеиспускания, трофических расстройств и болевых синдромов, сопутствующих пациентам с поражением ЦНС. Однако возможности ботулинотерапии не ограничиваются лишь рамками комплексных программ реабилитации спастичности, а обладают значительным реабилитационным потенциалом, который будет кратко охарактеризован далее. Исходя из универсального пресинаптического действия, клиническая сфера применения ботулотоксина включает 4 группы различных синдромов (гиперактивность поперечнополосатых мышц; гиперактивность мышц сфинктеров; гиперфункция экзокринных желез; болевые синдромы), что обуславливает востребованность ботулинотерапии в различных областях клинической медицины.

Ботулинотерапия в неврологии активно используется при фокальных и сегментарных мышечных дистониях, гемифациальном спазме, спастичности и ДЦП, ноцицептивных и нейропатических болях (миофасциальном синдроме, мигрени, головной боли напряжения, постгерпетической и другой форме нейропатий, лицевых болях), ригидности (паркинсониче-

ской), треморе, остаточных явлениях нейропатии лицевого нерва (синкинезии, контрактуры), сialорее, при органических поражениях ЦНС, вегетативных расстройствах (гипергидрозе, эритрофобии) и других синдромах. В косметологии и пластической хирургии, наряду с традиционной реабилитацией возрастных изменений, ботулинотерапия находит применение в коррекции послеоперационных рубцов, мышечных болей, при выращивании кожных лоскутов (экспандеры), при подготовке к пластическим и реконструктивным операциям и в послеоперационном периоде. В офтальмологии – для коррекции синдрома «сухого глаза» и его осложнений, косоглазия, нистагма и тремора глазных яблок, для создания защитного птоза при лагофтальме. В хирургии – для лечения ахалазии кардии и других сфинктерных расстройств, в травматологии и ортопедии – скелетно-мышечных синдромов, травм мышц, после гало-вытяжения, операций на позвоночнике, при гипергидрозе и трофических расстройствах ампутационной культы. В урологии – нейрогенных расстройств мочеиспускания, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в гинекологии – вагинизма, в проктологии – спастического запора и трещин прямой кишки. В стоматологии – при реабилитации нарушений прикуса и окклюзии, дисфункции ВНЧС, для лечения всех форм первичного и вторичного гипертонуса жевательных мышц, в том числе бруксизма и миофасциального болевого синдрома лица. Из новых и необычных возможностей ботулинотерапии следует упомянуть применение в психиатрии для лечения депрессий (при инъекции в мышцы межбровья). Этот список можно значительно продолжить.

Препарат БТА второго поколения Ксеомин

Потребности реабилитации подразумевают повторные инъекции ботулотоксина, иногда с короткими интервалами, в малых до-

зах, что при использовании препаратов ботулотоксина первого поколения (комплекс «ботулотоксин – гемагглютинин» в природной форме) потенциально вело к формированию нейтрализующих антител при частых повторных (бустерных) инъекциях и снижению эффективности лечения. В 2005 г. компания «Мерц Фарма» вывела на мировой рынок препарат нового поколения, лишенный комплексообразующих белков, – Ксеомин (incobotulinumtoxin). В 2008 г. препарат зарегистрирован в России. В природе ботули-

Ксеомин – первый нейротоксин типа А без комплексообразующих белков. Создание высокоочищенного препарата ботулотоксина без комплексообразующих белков позволило проводить ботулинотерапию с любыми необходимыми для задач реабилитации интервалами.

нические нейротоксины окружены комплексными белками, которые защищают молекулы нейротоксина от агрессивных свойств соляной кислоты желудка. Ксеомин – первый нейротоксин типа А без комплексообразующих белков. Комплексообразующие белки увеличивают выработку нейтрализующих антител к ботулиническому нейротоксину. В нейтральной pH-среде мышцы комплексные белки быстро отделяются от нейротоксина. Комплексные белки не обладают лечебным эффектом, терапевтическое действие – прерогатива ботулинического нейротоксина. Таким образом, создание высокоочищенного препарата ботулотоксина без комплексообразующих белков позволило проводить ботулинотерапию с любыми необходимыми для задач реабилитации интервалами, поскольку нет риска формирования нейтрализующих антител [1], а условия хранения при комнатной температу-



ре делают Ксеомин удобным при транспортировке и хранении. Ксеомин представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения (порошок белого цвета). Наличие двух форм выпуска – флаконов по 100 ЕД и 50 ЕД – чрезвычайно удобно при использовании как в неврологической практике для лечения блефароспазма и гемифациального спазма, так и в эстетической практике, когда одного флакона препарата достаточно для лечения одного пациента. В каждом флаконе кроме БТА 100 ЕД или 50 ЕД со-

же содержание во флаконе балластного, неактивного клостридиального белка (токсоида), который не влияет на активность препарата, но является иммуногенным агентом. J. Frevert сравнил содержание чистого токсина (на 100 ЕД) в трех препаратах: в Ботоксе этот показатель составляет 0,73 нг, Диспорте – 0,65 нг, Ксеомине – 0,44 нг. При этом активность нейротоксинов в Ботоксе составила 137 ЕД/нг, Диспорте – 154 ЕД/нг, Ксеомине – 227 ЕД/нг [2]. Таким образом, наилучшие показатели при сравнительной оценке зафиксированы у препарата Ксеомин. Работа также показала: приводимые ранее цифры содержания клостридиального белка требуют уточнения в свете настоящего исследования (0,75 : 0,65 : 0,44). Прежде компаниями приводились значения в нг, соотношения Ботокс : Диспорт : Ксеомин = 5 (флакон 100 ЕД) : 4,35 (флакон 500 ЕД, ранее 12,5 нг) : 0,6 (флакон 100 ЕД). Активность препаратов, исследованная с применением LD₅₀, по данным разных компаний, варьирует. В связи с этим существуют разночтения при сравнении ботулотоксинов (conversion ratio). Полученные в работе значения отличаются от традиционно принимаемых соотношений (Ботокс : Ксеомин = 1 : 1; Диспорт : Ботокс = 3 : 1). Результаты позволяют сделать заключение о коррекции сравнительных значений при анализе эффективности различных форм ботулотоксинов. Несмотря на сравнительно непродолжительный период клинической жизни, безопасность и эффективность Ксеомина достаточно полно исследованы в ряде контролируемых испытаний. В частности, показаны эффективность и безопасность препарата в сравнении с плацебо [3] и в сравнении с препаратом Ботокс [4] в лечении блефароспазма. Аналогичные результаты в лечении цервикальной дистонии (спастической кривошеи) приведены в работах С. Comella и соавт. (2009) [5] и R. Benecke и соавт. (2005) [6]. Одним из недавно зарегистриро-

ванных клинических показаний к применению Ксеомина является спастичность руки после инсульта, и в этой проблеме Ксеомин является испытанно эффективным и безопасным средством [7, 8]. В работе М. Barnes и соавт. [7] в проспективном многоцентровом рандомизированном слепом исследовании с параллельными группами изучали эффективность и безопасность препарата Ксеомин в двух вариантах разведения у пациентов со спастичностью верхней конечности различной этиологии. 192 пациента были рандомизированы для получения препарата Ксеомин, разведенного в концентрации либо 20 ЕД/мл (большой объем), либо 50 ЕД/мл (маленький объем). Максимальная общая введенная доза составила 495 ЕД. После инъекции пациенты наблюдались в течение 12 недель, а также в течение еще 8 недель проводился мониторинг безопасности. Результаты, полученные авторами, убедительно иллюстрируют безопасность и высокую эффективность Ксеомина в лечении пациентов с постинсультной спастичностью, причем этот эффект принципиально не зависел от разведения препарата. К 4-й неделе 57,1% пациентов, получавших препарат Ксеомин, продемонстрировали реакцию по шкале DAS в отношении главной терапевтической цели: 63,0% пациентов в группе с разведением 20 ЕД/мл; 52,4% пациентов в группе с разведением 50 ЕД/мл. Эффективность в обеих группах разведения препарата Ксеомин была одинаковой. Об улучшении глобальной оценки эффективности сообщили 79,9% пациентов и 89,0% исследователей. В другом крупном проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Р. Kanovsky и соавт. изучалась клиническая эффективность и безопасность препарата Ксеомин при постинсультной спастичности верхней конечности [8]. Всего в исследование было включено 148 пациентов: 75 были рандомизирова-

Ксеомин официально зарегистрирован к применению при блефароспазме; идиопатической цервикальной дистонии (спастической кривошее), преимущественно ротационной форме; спастичности руки после инсульта; гиперкинетических складках (мимических морщинах) лица.

держатся вспомогательные вещества: сахароза – 4,7 мг, сывороточный альбумин человека – 1,0 мг. Ксеомин официально зарегистрирован к применению при блефароспазме; идиопатической цервикальной дистонии (спастической кривошее), преимущественно ротационной форме; спастичности руки после инсульта; гиперкинетических складках (мимических морщинах) лица и является значительным достижением компании «Мерц Фарма».

Клинические исследования Ксеомина

Одним из важнейших критериев оценки качества препаратов ботулотоксина является показатель протеиновой нагрузки, под которой понимается количество клостридиального белка во флаконе при одинаковых показателях биологической активности в ЕД (МУ). Чем эта цифра ниже, тем выше специфическая активность и ни-

СИЛА НАУКИ –



ИСКУССТВО ВРАЧА

КСЕОМИН –

первый и единственный ботулотоксин,
свободный от комплексообразующих белков

КСЕОМИН

**Самый удобный в хранении
и применении ботулотоксин**

- Удобное соотношение дозировок 1:1 между Ксеомином и Ботоксом
- Форма выпуска – 50 ЕД и 100 ЕД во флаконе
- Транспортировка и хранение при комнатной температуре ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) до 3 лет
- Восстановленный раствор Ксеомина можно хранить при температуре от $+2$ до $+8^{\circ}\text{C}$ до 24 часов



КСЕОМИН

Чистый нейротоксин, свободный
от комплексообразующих белков



 **Ксеомин**
Ботулинический нейротоксин типа А
Свободный от комплексообразующих белков

Реклама

ООО «Мерц Фарма»
123242, г. Москва, пер. Капранова, д. 3, стр. 2
Тел.: (495) 660 76 95
www.merz.ru





ны в группу плацебо и 73 – в группу препарата Ксеомин. Препарат Ксеомин вводили фиксированными дозами для каждой мышцы, рекомендованными группой изучения спастичности WE MOVE, максимальная доза составила 400 ЕД за одно посещение. Лечение запястья и сгибателей пальцев было обязательным, другие группы мышц верхней конечности лечили в зависимости от клинической необходимости. Главным критерием эффективности являлась степень реакции на лечение (реакция определялась как улучшение на ≥ 1 балл по шкале Ashworth) сгибателя запястья к 4-й неделе. К другим критериям оценки результата относились общая оценка положительного эффекта лечения (определявшаяся пациентом, исследователем и лицом, осуществлявшим уход), а

на для значительно большей доли пациентов в группе лечения препаратом Ксеомин по сравнению с группой плацебо. Препарат Ксеомин хорошо переносился при введении дозы до 435 ЕД (одному пациенту ввели немного больше препарата, чем рекомендованные максимальные 400 ЕД; средняя доза составила 320 ЕД). У схожего количества пациентов в обеих группах наблюдался как минимум один побочный эффект (Ксеомин: 21 пациент, плацебо: 20 пациентов): дизестезия (0,7%), головная боль (2,0%), гипестезия (0,7%), чувство жара (2,7%), дисфагия (0,7%), боль в месте инъекции (0,7%), гематомы в месте инъекции (0,7%). Большинство побочных эффектов имело умеренную или среднюю степень выраженности. О серьезных побочных эффектах, обусловленных введением препарата Ксеомин, не сообщалось.

Учитывая, что главной целью освобождения Ксеомина от комплексообразующих белков было снижение иммуногенности препарата при повторных инъекциях, представляют интерес результаты исследования формирования нейтрализующих антител в эксперименте и клинической практике. В работах W. Jost и соавт. [9] и P. Kanovsky [10] убедительно показано отсутствие формирования нейтрализующих антител к ботулотоксину после повторных инъекций Ксеомина.

Таким образом, резюмируя сравнительные и клинические исследования Ксеомина, можно заключить, что

- Ксеомин – чистый нейротоксин, свободный от комплексообразующих белков, что снижает его потенциальную иммуногенность;
- Ксеомин по эффективности сравним с Ботоксом;
- Ксеомин является безопасным и высокоэффективным препаратом для лечения фокальных дистоний и постинсультной спастичности;
- Ксеомин очень стабилен: может храниться при комнатной температуре в течение 48 месяцев.

Ксеомин в косметологии

Для быстроразвивающейся косметологии интерес представляют исследования, посвященные безопасности и эффективности Ксеомина в лечении гиперкинетических мимических морщин. В одном из исследований, проведенных в Германии [11], изучена эффективность применения Ксеомина (доза – 20–23 ЕД) для лечения линий глabella у 10 женщин в возрасте 29–61 год. Результат лечения был оценен как «хороший» или «очень хороший» у 90 и 89% пациенток после 2 и 12 недель соответственно. Только у одной женщины в качестве временного нежелательного явления отмечалась головная боль. В одном из первых исследований эффективности Ксеомина и Ботокса в эстетической медицине, проведенном у 10 пациентов с линиями улыбки, были показаны сравнимые сила и длительность эффекта обоих препаратов [12]. Российский опыт применения Ксеомина в косметологии не отстает от международного и в ряде случаев даже превосходит его. Это отражено в последнем издании методических рекомендаций по применению Ксеомина в эстетической косметологии, где обобщен опыт эстетической коррекции как традиционных зон – верхней и средней трети лица, так и современных способов коррекции нижней трети лица и шеи.

Заключение

Таким образом, препарат нового поколения БТА Ксеомин по своей эффективности и безопасности аналогичен испытанным препаратам ботулотоксина первого поколения, а по целому ряду свойств имеет ряд несомненных преимуществ. Ведущими преимуществами являются биологическая чистота препарата, низкая иммуногенность, стабильность при хранении при комнатной температуре, что наряду с доказанной безопасностью и эффективностью позволяет считать препарат Ксеомин «золотым стандартом» амбулаторной неврологической и эстетической ботулинотерапии. ✨

Ведущими преимуществами являются биологическая чистота препарата, низкая иммуногенность, стабильность при хранении при комнатной температуре, что наряду с доказанной безопасностью и эффективностью позволяет считать препарат Ксеомин «золотым стандартом» амбулаторной неврологической и эстетической ботулинотерапии.

также частота побочных эффектов. Результаты данного исследования являются самой масштабной иллюстрацией клинической результативности Ксеомина у пациентов с постинсультной спастичностью. К 4-й неделе введение препарата Ксеомин позволило достичь значительного улучшения тонуса (улучшение ≥ 1 балл по шкале Ashworth) всех мышц, подвергшихся лечению после первой инъекции. Общая оценка эффективности лечения исследователями, пациентами и лицами, осуществлявшими уход ($p \leq 0,001$), как «хорошо» или «очень хорошо» была выставле-

Литература
→ С. 61



2. *Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S.* Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies // *Stroke*. 2005. Vol. 36. № 6. P. 1330–1340.
3. *Whyte E.M., Mulsant B.H.* Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment // *Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 52. № 3. P. 253–264.
4. *Whyte E.M., Mulsant B.H., Vanderbilt J. et al.* Depression after stroke: a prospective epidemiological study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52. № 2. P. 774–778.
5. *Sturm J.W., Donnan G.A., Dewey H.M. et al.* Determinants of handicap after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS) // *Stroke*. 2004. Vol. 35. № 3. P. 715–720.
6. *Everson S.A., Roberts R.E., Goldberg D.E., Kaplan G.A.* Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. № 10. P. 1133–1138.
7. *Eaton W.W., Fogel J., Armenian H.K.* The consequences of psychopathology in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up // *Medical and Psychiatric Comorbidity over the Life Span / W.W. Eaton, ed. Ch. 2.* Washington, 2006. P. 21–38.
8. *Corney R.M., Rich M., TeVelde A. et al.* The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease // *J. Psychosom. Res.* 1988. Vol. 32. № 2. P. 159–164.
9. *Navarro V., Gasto C., Lomena F. et al.* Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study // *Neuroimage*. 2002. Vol. 16. № 3. Pt. 1. P. 781–787.
10. *Kusumi I., Koyama T., Yamashita I.* Serotonin-stimulated Ca²⁺ response in increased in the blood platelets of depressed patients // *Biol. Psychiatry*. 1991. Vol. 30. № 3. P. 310–312.
11. *Sapolsky R.M.* Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57. № 10. P. 925–935.
12. *Lucassen P.J., Muller M.B., Holsboer F. et al.* Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure // *Am. J. Pathol.* 2001. Vol. 158. № 2. P. 453–468.
13. *Folstein M.F., Maiberger R., McHugh P.R.* Mood disorder as a specific complication of stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1977. Vol. 40. № 10. P. 1018–1020.
14. *Bozikas V.P., Gold G., Kovari E., Herrmann F. et al.* Pathological correlates of poststroke depression in elderly patients // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005. Vol. 13. № 2. P. 166–169.
15. *Brodsky H., Withall A., Altendorf A., Sachdev P.S.* Rates of depression at 3 and 15 months poststroke and their relationship with cognitive decline: the Sydney Stroke Study // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2007. Vol. 15. № 6. P. 477–486.
16. *Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al.* «Vascular depression» hypothesis // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997. Vol. 54. № 10. P. 915–922.
17. *Krishnan K.R., Hays J.C., Blazer D.G.* MRI-defined vascular depression // *Am. J. Psychiatry*. 1997. Vol. 154. № 4. P. 497–501.
18. *Alexopoulos G.S., Kiosses D.N., Klimstra S. et al.* Clinical presentation of the «depression-executive dysfunction syndrome» of late life // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2002b. Vol. 10. № 1. P. 98–106.
19. *Krishnan K.R., Taylor W.D., McQuoid D.R. et al.* Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression // *Biol. Psychiatry*. 2004. Vol. 55. № 4. P. 390–397.
20. *Jorge R.E., Acion L., Moser D. et al.* Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. Vol. 67. № 2. P. 187–196.
21. *Cattaneo A., Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R. et al.* Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 13. № 1. P. 103–108.
22. *Robinson R.G., Jorge R.E., Moser D.J. et al.* Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2008. Vol. 299. № 20. P. 2391–2400.

О.Р. ОРЛОВА

Реабилитационный потенциал ботулинотерапии – возможности препаратов нового поколения

1. *Frevert J., Dressler D.* Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? // *Biologics*. 2010. Vol. 9. № 4. P. 325–332.
2. *Frevert J.* Content of botulinum neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture® // *Drugs*. 2010. Vol. 10. № 2. P. 67–73.
3. *Jankovic J.* Clinical efficacy and tolerability of Xeomin in the treatment of blepharospasm // *Eur. J. Neurol.* 2009. Vol. 16. Suppl. 2. P. 14–18.
4. *Roggenkamper P., Jost W.H., Bihari K. et al.* Efficacy and safety of new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm // *J. Neural. Transm.* 2006. Vol. 113. № 3. P. 303–312.
5. *Comella C.L., Jankovic J., Truong D.D. et al.* Efficacy and safety of inco-botulinumtoxin A (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 308. № 1–2. P. 103–109.
6. *Benecke R., Jost W.H., Kanovsky P. et al.* A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia // *Neurology*. 2005. Vol. 64. № 11. P. 1949–1951.
7. *Barnes M., Schnitzler A., Amaral e Silva A. et al.* NT 201 (Xeomin®; botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. Abstracts of the Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009, 7–11 June // *Mov. Disord.* 2009. Vol. 24. Suppl. 1. P. S450.
8. *Kanovsky P., Slawek J., Denes Z. et al.* Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity // *Clin. Neuropharmacol.* 2009. Vol. 32. № 5. P. 259–265.
9. *Jost W.H., Kohl A., Brinkmann S., Comes G.* Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT201) compared with commercially available botulinum toxin Type A (Botox) in healthy volunteers // *J. Neural. Transm.* 2005. Vol. 112. № 7. P. 905–913.
10. *Kanovsky P., Slawek J., Denes Z. et al.* Efficacy and safety of treatment with inco-botulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity // *J. Rehabil. Med.* 2011. Vol. 43. № 6. P. 486–492.
11. *Schleyer V., Berneburg M.* Efficacy and safety of botulinum neurotoxin type A (Xeomin [R]) in the treatment of facial expression frown lines // *Kosmetische Medizin*. 2008. Vol. 29. P. 148–151.
12. *Fritsch C.* Efficacy of the new botulinum toxin (Xeomin [R]) free of complexing proteins in the therapy of mimical smile lines // *Kosmetische Medizin*. 2006. Vol. 27. P. 124–129.

Н.А. ШОСТАК, Н.Г. ПРАВДЮК, А.А. КЛИМЕНКО

Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов: диагностика и лечение

1. *Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology. 13th edition / Ed. by W.J. Koopman et al. Williams & Wilkins, 1997.*
2. *Hakim A., Clunie G., Hag I. Oxford handbook of rheumatology. 2nd edition. Oxford University Press, 2008. 606 p.*
3. *Klippel J.H. Primer on the rheumatic diseases. 12th edition. Atlanta, Georgia, 2001.*
4. *Oxford Desk Reference: Rheumatology / R. Watts et al. Oxford University Press, 2009.*