

Сравнение Botox с китайским ботулиническим токсином типа А

Тан Сяфу, Ван Синьхуа

Цель: Цель исследования — подтвердить и сравнить терапевтическую эффективность и отдаленные эффекты китайского ботулинического токсина типа А (CBTX-A, Ланьчжоуский институт биологических продуктов, Китай) и Botox (Allergan Inc., США) при очаговой дистонии и мышечных спазмах.

Метод: В течение 4 лет проводилось проспективное открытое исследование очаговой дистонии и мышечных спазмов. Мы включили в исследование 785 пациентов: 192 пациентам был сделан инъекций Botox, а 593 — CBTX-A. За ними наблюдали в течение 3–48 месяцев. Между тем, электромиография отдельных волокон (SFEMG) была проведена у подгруппы из 40 пациентов до, через 2-3 недели, 5-8 недель и через 4-5 месяцев после инъекции Botox или CBTX-A.

Результат: Не было выявлено существенных различий в клинических эффектах двух препаратов, включая время до наступления реакции, максимальный эффект и продолжительность улучшения. Доза китайского препарата, оказывающего эффект, аналогичный Botox, была выше. В обеих группах через 2-3 недели наблюдалось значительное увеличение дрожания, а значения плотности волокон увеличились одновременно или позже и оставались на этом уровне в течение 4-5 месяцев после инъекций.

Вывод: Оба препарата являются безопасными и эффективными средствами лечения пациентов с очаговой дистонией и мышечными спазмами. Оба препарата оказывают субклиническое воздействие на нервно-мышечную передачу в отдаленных мышцах, в которые инъекции не производились. Китайский препарат немного менее эффективен, но гораздо дешевле, чем Botox.

Ключевые слова: ботулинический токсин; терапия; электромиография отдельных волокон; отдаленное воздействие Хотя это заболевание не представляет угрозы для жизни, очаговая дистония и мышечные спазмы могут оказать разрушительное воздействие на жизнь пострадавших. Опытному неврологу не составляет большого труда поставить диагноз, просто наблюдая за пациентом, поскольку его движения и позы очень характерны. Однако лечение очаговой дистонии и мышечных спазмов представляет собой одну из наиболее сложных проблем в клинической практике. Без полного понимания дистонии ее лечение остается симптоматическим, переходя от физиотерапии к медикаментозному лечению, а затем к рассмотрению вопроса о хирургическом вмешательстве. Эти стратегии лечения лишь в редких случаях дают удовлетворительные результаты. В последнее время ботулинический токсин типа А (BTX-A), мощный пресинаптически активный нервно-мышечный блокатор, представляет собой прорыв в лечении очаговой дистонии и успешно применяется для лечения различных спастических расстройств. ^[1, 2]

Ботулотоксин типа А (BTX-A) впервые был применен в клинической практике в качестве альтернативы хирургическому лечению косоглазия.

Позже в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что ботулотоксин типа А является эффективным средством лечения блефароспазма (БС), цервикальной дистонии (ЦД) и гемифациального спазма (ГФС). В настоящее время инъекции ботулотоксина типа А признаны стандартным методом лечения оромандибулярной дистонии (ОМД), профессиональных судорог и спастической дисфонии (СД). Эффективность ботулотоксина типа А была дополнительно подтверждена при кариозных двигательных расстройствах, таких как тремор, миокломус нёба и тики. При неадекватном контакте мышц, таком как спастичность, нистагм, миокимия, бруксизм, заикание, болезненная ригидность, головные боли, вызванные мышечными сокращениями, пояснично-крестцовое напряжение со спазмами мышц спины, радикулопатия со вторичным мышечным спазмом, инъекции ботулотоксина типа А также оказывали положительное воздействие.^[3, 4]

Клинический эффект ботулинических токсинов заключается в ферментативно опосредованной блокаде высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний. Различные серотипы ВТХ представляют собой цинковые эндопептидазы, каждая из которых расщепляет внутриклеточный белок, играющий важную роль в перемещении неповрежденной везикулы ацетилхолина из цитозоля в плазматическую мембрану. ВТХ-А и ВТХ-Е расщепляют транслокационный белок SNAP-25 (синаптосомный ассоциированный белок), а ВТХ-С действует путем расщепления НРС-I (синтаксина). ВТХ-С действует путем расщепления НРС-I (синтаксина). ВТХ-D и ВТХ-F расщепляют VAMP (синаптобrevин), а ВТХ-В действует на тот же субстрат, но в другом месте.^[5] В настоящее время тип А изучается наиболее интенсивно и используется наиболее широко. Мы собираем соответствующие данные о применении ботулотоксина в лечении неврологических расстройств с 1992 года. На основании ретроспективного анализа этих данных мы провели лечение очаговой дистонии и гемифациального спазма с помощью Botox и отметили удовлетворительные результаты. Китайский ботулинический токсин типа А (CBTX-A), разработанный Ланьчжоуским институтом биологических продуктов, был одобрен Министерством здравоохранения Китая и доступен для клинического применения с октября 1993 года. В данном отчете мы описываем результаты лечения ботулотоксином типа А (Botox или CBTX-A) в проспективном открытом исследовании с участием 785 пациентов с очаговой дистонией и другими неврологическими расстройствами, характеризующимися непроизвольными или аномальными мышечными сокращениями. Электромиография отдельных волокон (SPEMG) была проведена у подгруппы из 40 пациентов для сравнения тяжести и временного профиля отдаленных эффектов локального введения ботулотоксина типа А на нервно-мышечную передачу.

Метод 1. Пациенты

Все пациенты, у которых не было существенного эффекта от других методов лечения, добровольно получили инъекции ботулотоксина типа А и согласились на последующий визит. С октября 1993 года около десяти сот пациентов с различными двигательными расстройствами, обратившихся в неврологическую клинику больницы PUMC, получали лечение инъекциями ботулотоксина типа А. Клиническое неврологическое обследование, электрофизиологические тесты и видеозаписи проводились до и после лечения.

Зарегистрированные пациенты вернулись в клинику и сообщили о своем состоянии как минимум один раз после инъекций. В исследование были включены 785 пациентов (347 мужчин и 438 женщин в возрасте от 5 до 82 лет). У 488 человек был диагностирован синдром ладонно-подошвенного шока (HFS), у 85 — синдром Бругада (BS), у 26 — синдром Мейге, у 4 — OMD (окулярная дистония), у 159 — церебральная дистония (CD), у 3 — писчий спазм (ХС), у 7 — другие очаговые дистонии, у 5 — спастичность вследствие инсульта, заболеваний спинного мозга и церебрального паралича, и у 3 — спастические мышечные сокращения вследствие рассеянного склероза и других заболеваний.

2. Подготовка

Препарат ВТХ-А первоначально поставлялся компанией Allergan Incorporation из США (Botox, 1993-1996 гг.), дозировка 4 ЕД./нг, 100 ЕД./ампула, а позже — Ланьчжоуским институтом биологических продуктов Китая (СВТХ-А, 1994-1997 гг.), дозировка 25 ЕД./нг, 100-110 ЕД./ампула. Эффективность каждого препарата выражалась в единицах, где 1 единица представляла собой расчетную летальную дозу (ЛД)₅₀ для мышей. Botox был введен 192 пациентам, а СВТХ-А — 593 пациентам. Флаконы хранились в замороженном состоянии (-20°C) до тех пор, пока лиофилизированный белый порошок токсина не был разбавлен стерильным физиологическим раствором непосредственно перед инъекцией и использован в течение 4 часов после приготовления, чтобы гарантировать его эффективность. Концентрация разбавленного раствора составляла 25 мкМ в мл.

3. Лечение ботулотоксином

Выбор мышц и определение дозы вводимого ботулотоксина типа А основывались на задействованных частях тела, степени гиперактивности и реакции на инъекцию. Поскольку аномальные движения и поза значительно различаются от пациента к пациенту, нам пришлось проявить некоторую гибкость в графике инъекций, чтобы максимизировать пользу и минимизировать побочные эффекты. Метод ЕМС применялся в случаях, когда существовала неопределенность относительно того, какие мышцы были наиболее вовлечены, или если пациенты не реагировали на инъекции, выполненные исключительно на основании клинической оценки, и проводились повторные инъекции. Использовался стандартный электромиографический регистратор, подключенный к игле с тефлоновым покрытием, которая функционировала как монополярный электрод и как игла, через которую вводился ботулотоксин типа А. Для сравнения терапевтической эффективности и осложнений применения Botox и СВТХ-А мы по возможности исключили все искажающие факторы, связанные с подготовкой и методом инъекции.

4. Оценка

Через 7-14 дней после первой инъекции пациенты вернулись в клинику, чтобы сообщить о пользе и побочных эффектах. Объективное улучшение оценивалось по шкалам Козна (HFS и BS), Цуи (CD) и Эшворта (спастичность), с акцентом на обследование в состоянии покоя и во время различных видов деятельности, которые ухудшали клиническую картину дистонии. Учитывая улучшение двигательной функции, степень облегчения боли и другие изменения качества жизни, пациенты после инъекции произвольно оценивали свое состояние по шкале от 1 до 10.

За состоянием наших пациентов наблюдали посредством регулярных визитов в клинику, телефонных звонков или писем с интервалом в 1 или 3 месяца до тех пор, пока они не возвращались для повторной инъекции, когда замечали рецидив клинических симптомов или неудовлетворительный результат. За всеми включенными в исследование пациентами наблюдали в течение 3-48 месяцев.

5. Электрофизиологические исследования

Электрофизиологическое исследование было проведено у сорока пациентов (12 мужчин и 28 женщин, 17 с гемифациальным спазмом, 8 с синдромом Бругада, 2 с синдромом Мейге и 13 с церебральной дисфункцией), которые были включены в проспективное открытое исследование с применением Botox или CBTX-A для лечения двигательных расстройств; 18 случаев были подвергнуты воздействию Botox, а 22 случая — CBTX-A. Возраст, продолжительность заболевания, пол и диагноз в обеих группах были сопоставимы. Средняя доза в группе Botox составила 99,4 ЕД. (30-300 ЕД.), а в группе CBTX-A — 107,3 ЕД. (30-300 ЕД.), что не показало существенных различий. Электромиография отдельных волокон (SFEMG) проводилась на мышце-разгибатель пальцев (EDC) или передней большеберцовой мышце по стандартным методикам произвольной активации до и через 2-3 недели, 5-8 недель, 4-5 месяцев после инъекции Botox или CBTX-A, всего 119 раз. Анализ SFEMG проводился с помощью компьютерных программ, установленных в Counterpoint MK II (DANTEC). Были измерены изменения средней последовательной разницы (MCD) и средней плотности волокон (FD).

Результат лечения

В таблице представлены результаты лечения Botox и CBTX-A при различных двигательных расстройствах. Заметное улучшение симптомов наблюдалось в обеих группах пациентов после инъекции, за исключением 11 случаев и еще 11 случаев, когда пациенты не прошли все обследования. Ни субъективное, ни объективное улучшение не показали статистически значимой разницы в показателях HFS, BS и CD при состояниях, сопоставимых до инъекции. В целом по пациентам 30,4% оценили состояние как отличное, 57,8% — как значительное улучшение и 8,9% — как умеренное улучшение. У большинства пациентов улучшение наступило в течение первой недели после инъекции, но у некоторых улучшение могло наступить с задержкой до 4 недель. В среднем улучшение наступало через 3-6 месяцев; У некоторых пациентов положительный эффект сохранялся до 2 лет. Между группами не наблюдалось различий по времени реакции, максимальному эффекту и средней продолжительности улучшения. Пациенты; субъективные оценки также были схожими, но средняя доза за цикл в группе CBTX-A была статистически выше, чем в группе Botox.

Таблица. Результаты лечения Botox и CBTX-A при различных двигательных расстройствах

Диагностика	Препарат	кол-во (n)	Отлично		Заметное улучшение		Умеренное улучшение		Улучшений нет		Потеря связи с пациентом		Р-значение
			кол-во (n)	%	кол-во (n)	%	кол-во (n)	%	кол-во (n)	%	кол-во (n)	%	
HFS	Botox	117	52	44,4	58	49,6	6	5,1	1	0,9			>0,05*
	CBTX-A	371	119	32,4	236	64,3	10	2,7	2	0,5	4	1,1	
BS	Botox	30	10	33,3	16	53,3	3	10,0	1	3,3			>0,005**
	CBTX-A	55	15	17,3	35	63,6	5	9,1	0				
Мейгс/OMD	Botox	12	1	8,3	8	66,7	3	25,0	0				>0,005**
	CBTX-A	18	1	5,6	12	66,7	5	27,8	0				
CD	Botox	32	7	22,6	17	54,8	6	19,4	1	3,2	1	3,1	>0,05*
	CBTX-A	127	34	28,1	62	51,2	22	18,2	3	2,5	6	4,7	
SD	Botox	3	0		1	33,3	2	66,7	0				>0,05*
	CBTX-A	5	0		0	0,0	3	60,0	2	40,0			
WC	Botox	5	0		0	0,0	3	60,0	2	40,0			>0,05*
	CBTX-A	7	0		4	57,1	3	42,9	0				
Другое	Botox	1	0		1	100,0	0		0				>0,05*
	CBTX-A	7	0		4	57,1	2	28,6	1	14,3			
Систония	Botox	1	0		1	100,0	0		0				>0,05*
	CBTX-A	7	0		4	57,1	2	28,6	1	14,3			
Всего		785	239	30,4	454	57,8	70	8,9	11	1,4	11	1,4	

*R=0,5410; **R=0,4894; #R=0,4707. HFS: полезный спазм; BS: блефароспазм; OMD: ротомандибулярный; CD: цервикальная дистония; SD: спастическая дисфония; WC: писчий спазм.

Большинству пациентов для поддержания эффекта требовалось повторное лечение. 116 пациентов с синдромом ладонно-подошвенной эритемы, синдромом Бругада и церебральной дистрофией, прошедших как минимум 3 сеанса инъекций, были сопоставлены с пациентами, прошедшими только один сеанс. Показатели до начала лечения после третьей инъекции были несколько ниже. Кроме того, наблюдалось прогрессивное снижение показателей после лечения при синдроме ладонно-подошвенной эритемы и CD, при этом латентный период ответа, продолжительность улучшения и дозы оставались неизменными или были ниже исходных.

Процедура хорошо переносилась пациентами. Наиболее опасными осложнениями после инъекций были птоз и дисфагия, но обычно они были незначительными и исчезали в течение нескольких недель. Ни одному из них не потребовалось специальное медицинское лечение. В группе CBTX-A кожная сыпь появилась через несколько дней после инъекций в 5 случаях, тогда как в группе Botox сыпи не наблюдалось. Статистически значимых различий по другим побочным реакциям не наблюдалось.

Электрофизиологические исследования

Результаты исследования SFEMG суммированы на Рисунках 1 и 2. Из 40 случаев ни у одного пациента не развилась слабость за пределами мышц лица и шеи (места инъекции), хотя два пациента упомянули общую усталость.

До инъекции MCD и FD EDC и передней большеберцовой мышцы у всех пациентов были в норме и находились в пределах нормальных значений у 60 добровольцев.

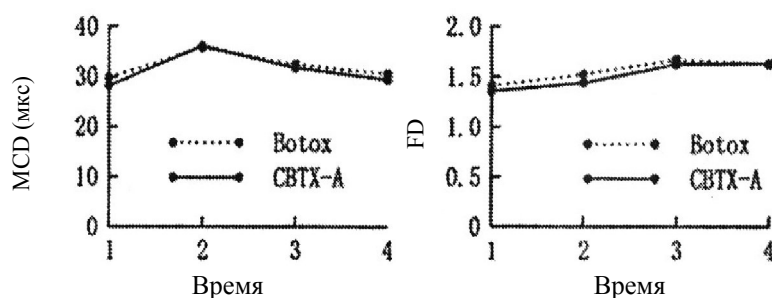


Рис. 1. Изменения средней последовательной разности (MCD) и плотности волокон (FD) в общей мышце разгибателя большого пальца кисти.

1: перед процедурами; 2: через 2 или 3 недели после лечения;
3: через 5-8 недель после лечения; 4: через 4-5 месяцев после лечения.

В обеих группах через 2-3 недели после инъекций было продемонстрировано значительное увеличение дрожания EDC; среднее значение EDC увеличилось с 29,9 мкс до 36,2 мкс (21%) в группе, получавшей Botox. А в группе CBTX-A время составляло от 28,5 мкс до 36,4 мкс (27%) ($P < 0,01$ в обоих случаях), при этом MCD был прямо пропорционален дозе при инъекции. FD увеличился одновременно или позже и сохранялся в течение 4-5 месяцев после инъекции. Средний показатель FD в группе EDC увеличился с 1,40 до 1,70 (21%) в группе Botox и с 1,35 до 1,66 (23%) в группе CBTX-A ($P < 0,01$ в обоих случаях). Изменения в передней большеберцовой мышце были аналогичными.

Обсуждение

Дистония и аномальные непроизвольные движения относятся к числу наиболее мучительных заболеваний человека. В некоторых случаях мышечные спазмы вызывают сильную и постоянную боль, в других же случаях боль относительно незначительна и носит прерывистый характер. Умственные способности не ухудшаются, но работа и повседневная деятельность либо ограничены, либо полностью исключены. Большинство пациентов испытывают смущение из-за странных поз и движений, вызванных их заболеванием. Некоторые симптомы до сих пор рассматриваются как истерические приступы и лечатся транквилизаторами. В ходе нашего исследования мы обнаружили, что наиболее распространенными методами лечения очаговой дистонии и спазмов в Китае являются бензодиазепины, антихолинэргические препараты, иглоукалывание, моксотерапия и китайская медицина. Медикаментозное лечение редко приводило к улучшению состояния, а клинический эффект часто проявлялся после однократного приема нескольких препаратов и сопровождался седативным эффектом, ухудшением координации, сухостью во рту и изменениями настроения.

В некоторых случаях для облегчения симптомов применялось хирургическое лечение, но результаты оставались неопределенными.

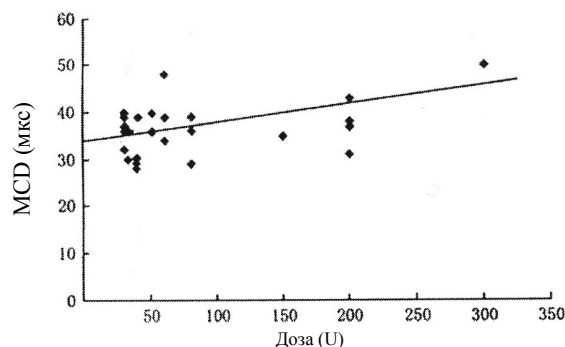


Рис. 2. Значительное увеличение дрожания через 2-3 недели после инъекций обратно пропорционально дозе.

Ботулотоксин типа А (ВТХ-А) — один из серотипов полипептидных нейротоксинов, продуцируемых анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*, который блокирует холинергическую нейротрансмиссию, необратимо нарушая квантовое высвобождение ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний. Функциональная денервация мышцы с помощью внутримышечного введения ботулотоксина типа А приводит к временной слабости инъецированной мышцы, а восстановление происходит за счет ультраменного прорастания двигательных аксонов с образованием новых нервно-мышечных соединений, а также реиннервации денервированных двигательных концевых пластинок. [6]

В результате терапии ботулотоксином типа А, проведенной в нашей серии случаев в больнице РУМС, функциональные возможности пациентов с непроизвольными мышечными спазмами различного происхождения значительно улучшились. Пациенты испытывают меньший дискомфорт от спазмов, а качество их жизни улучшается в прямой зависимости от количества задействованных мышц. Увеличение сложности клинической картины снижает вероятность успешного лечения. Длительное лечение привело к постепенному улучшению последующих показателей, наблюдавшихся до начала лечения. Кроме того, у пациентов с СД наблюдалось прогрессивное снижение показателей после лечения.

Вопрос о целесообразности электромиографии остается предметом дискуссий. [7, 8] Полимиография использовалась несколькими исследователями для локализации и картирования дистонических мышц. Другие исследователи использовали ЭМГ не только для выявления задействованных мышц, но и для целенаправленного введения ботулотоксина типа А в дистонические мышцы. Комелла и др. [9] обнаружили, что электромиографическое наблюдение у пациентов с СД приводило к аналогичным показателям ответа, но степень улучшения была значительно больше. Дубинский и др. [10] сообщили, что, помимо улучшения состояния, побочные эффекты стали встречаться реже и были менее выраженными.

По нашему опыту, электромиографическая помощь представляется полезной как для выбора, так и для целенаправленного воздействия на дистонические мышцы, особенно у пациентов с многочисленными предыдущими инъекциями или перенесших хирургическое вмешательство, поскольку фиброзные изменения мышц затрудняют локализацию инъекций в активную часть мышцы. Инъекции у пациентов с ожирением также будут более точными, если их проводить под контролем ЭМГ. У некоторых пациентов ранее гипертрофированные мышцы после инъекции уменьшались в объеме, но если были затронуты и другие мышцы, то при последующей инъекции в эти вновь задействованные мышцы под контролем ЭМГ ответ, как правило, был более благоприятным. Мы считаем, что электромиографическое сопровождение необходимо для выявления дистонических мышц у пациентов с SD, WC и OMD, а также полезно для пациентов со сложными клиническими проявлениями CD или для тех, у кого наблюдается недостаточный ответ на инъекцию премедикации.

Осложнения после инъекций ботулотоксина типа А носили временный характер, хорошо воспринимались пациентами и за 4 года работы нашей больницы не привели к серьезным или угрожающим жизни состояниям. Пять пациентов похудели после повторных инъекций без каких-либо других очевидных причин, однако связь между этим и лечением неясна.

Сообщалось о случаях отдаленных осложнений после инъекции ботулотоксина типа А, [11, 12] при этом в нашей серии наблюдений никаких отдаленных побочных эффектов не наблюдалось. В обеих группах через 2-3 недели после инъекций было выявлено значительное увеличение дрожания EDC, а MCD был прямо пропорционален дозе инъекций. FD усиливалась одновременно или позднее и сохранялась в течение 4-5 месяцев после инъекций. Наблюдаемые нами эффекты согласуются с пресинаптическим торможением высвобождения ацетилхолина и стимуляцией образования новых синаптических волокон нейротоксином. [13] Степень изменения дрожания в мышцах EDC и передней большеберцовой мышце была незначительной, что может быть связано с нашей более низкой дозой. После инъекций Botox и CBTX-A наблюдаются субклинические эффекты на нервно-мышечную передачу в отдаленных неинъектированных мышцах, что указывает на распространение токсина на значительное расстояние от места инъекции. Ввиду одновременного проявления симптомов как в верхних, так и в нижних конечностях, возможно, что отдаленное воздействие осуществляется через кровеносную систему. Метод SFEMG имеет важное значение для понимания патогенеза отдаленных последствий применения ботулотоксина типа А и для предотвращения слишком раннего повторного введения, которое может привести к серьезным осложнениям.

Несмотря на отсутствие существенных различий в клинических эффектах и изменениях SFEMG между Botox и CBTX-A, а также на опубликованные данные о благоприятных результатах применения обоих препаратов, [14, 15] они отличались в некоторых отношениях. Во-первых, они различаются по процедуре производства. Добавление человеческого сывороточного альбумина для защиты токсина от быстрой детоксикации может подвергнуть пациентов потенциальной опасности гематогенной инфекции.

Различие в процедуре сушки токсинов привело к значительному снижению токсичности Botox.^[16, 17] Во-вторых, теоретически должна наблюдаться одинаковая эффективность двух препаратов ВТХ-А, если их концентрация выражена в единицах мышинных нуттов, но на практике дозы Botox и СВТХ-А нельзя сравнивать напрямую. По нашему опыту, доза китайского препарата, вызывающая аналогичные эффекты, статистически значимо выше, чем доза Botox, что позволяет предположить, что методика измерения биологической активности может различаться у разных производителей. Во-третьих, кожная сыпь появилась в течение нескольких дней после инъекции в 5 случаях в группе СВТХ-А, тогда как в группе Botox сыпи не наблюдалось. Мы предполагаем, что это может быть связано с различиями в процедурах очистки. В-четвертых, цена Botox в 8-10 раз выше, чем цена СВТХ-А в тех же единицах.

В заключение, инъекции обоих препаратов являются безопасным, простым и эффективным амбулаторным методом лечения пациентов с очаговой дистонией и мышечными спазмами. Мы рекомендуем использовать ЭМГ-контроль при лечении SD, WC, OMD, CD и спастичности. Китайский препарат немного менее эффективен, но гораздо дешевле, чем Botox. Несмотря на то, что у некоторых пациентов была аллергия на СВТХ-А, этот препарат остается ценным средством лечения для большинства пациентов в Китае.

Ссылки

1. Оценка: клиническая эффективность ботулинического токсина А в лечении неврологических расстройств. Отчет Подкомитета по оценке терапевтических средств и технологий Американской академии неврологии. *Neurology* 1990; 40: 1332-1336.
2. Фан С. Дистония. В: Янкович Дж., Халлетт М., ред. *Терапия ботулотоксином*. Нью-Йорк: Марсель Деккер; 1994: 173-189.
3. Хеманоксич Н., Труонг Д.Д. Разработка терапии ботулиническим токсином. *West J Med* 1995; 163: 472-473.
4. Янкович Дж. Лечение дистонии. В: Уоттс Р.Л., Коллер В.К., ред. *Двигательные расстройства*. Нью-Йорк: Макгроу-Хилл; 1997: 443-454.
5. Монтекукко С, Скьяво Г. Структура и функции нейротоксинов столбняка и ботулотоксина. *Q Rev Biophys* 1995; 28: 423-472.
6. Бородич Г.Е., Ферранте Р.Дж., Пирс Л.Б. Фармакология и гистология терапевтического применения ботулинического токсина. В: Янкович Дж., Халлетт М., ред. *Терапия ботулотоксином*. Нью-Йорк: Марсель Деккер; 1994: 119-157.
7. Денислич М., Пиртосек З., Водусек Д.Б. и др. Применение ботулотоксина в лечении неврологических расстройств. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 710: 76-87.
8. Бранс Дж.В., де Бур И.П., Арамиде М. и др. Ботулотоксин при цервикальной дистонии: низкая доза под контролем электромиографии. *J Neurol* 1995; 242: 529-534.
9. Комелла К.Л. Электромиографические контролируемые инъекции ботулотоксина при цервикальной дистонии. В: Янкович Дж., Халлетт М., ред. *Терапия ботулотоксином*. Нью-Йорк: Марсель Деккер; 1994: 289-298/
10. Дубинский Р.М., Грей К.С., Ветере-Оверфилд Б. и др. Электромиографическое сопровождение лечения ботулотоксином при цервикальной дистонии. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 262-267.
11. Эрбгут Ф., Клаус Д., Энгельхардт А. и др. Системное воздействие местных инъекций ботулинического токсина выявляет субклинический миастенический синдром Ламберта-Итона. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 1235-1236.
12. Мезаки Т., Кадзи Р., Кохара Н. и др. Развитие общей слабости у пациента с боковым амиотрофическим склерозом после очаговой инъекции ботулотоксина. *Neurology* 1996; 46: 845-846.
13. Ланге Д.Д., Рубин М., Грин П.Е. и др. Отдаленные последствия местного введения ботулинического токсина: двойное слепое исследование изменений ЭМГ отдельных волокон. *Muscle Nerve* 1991; 14: 672-675.
14. Тан Х.Ф., Вас Х.Х. Лечение очаговых мышечных спазмов с помощью Botox. *J Clin Neurol* 1996; 29: 14: 111-114.
15. Ван Х.Х., Тан В.Ф. Сравнение эффективности Botox и китайского ботулинического токсина типа А при цервикальной дистонии. *Natl Med J China* 1998; 78: 131-134.
16. Шанц Э.Дж. Исторический контекст. В: Джекович Дж., Халлетт М., ред. *Терапия ботулотоксином*. Нью-Йорк: Марсель Деккер; 1994: XXV.
17. Ван Ю.С., Тан С.Ф. Ботулинический токсин и клинические исследования. *Chin J Neuroimmunol Neurol* 1996; 3: 124-127.