

УДК 615.035.1

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БОТУЛОТОКСИНА: АНАЛИЗ АКТУАЛЬНЫХ РОССИЙСКИХ РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ

Тебенева Полина Александровна,

студентка кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»,
tebenevapolli987654321@yandex.ru

Гусев Вадим Венальевич,

доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»,
gusev_vadim@inbox.ru

Аннотация

В настоящее время в России препараты ботулинического токсина типа А используются во многих областях медицины. Уникальность данных препаратов обусловлена их возможностью локально и обратимо снижать спастичность мышц и их болезненность, уменьшая выраженность основных симптомов множества заболеваний. Данные преимущества обеспечивают широкий спектр клинического применения ботулинического токсина в медицинской практике. В данной статье рассматриваются механизм действия ботулотоксина, а также его сферы применения в современной медицине в России.

Ключевые слова: ботулотоксин, спастичность, мышечный тонус, показания к применению.

INDICATIONS FOR THE USE OF BOTULINUM TOXIN: ANALYSIS OF CURRENT RUSSIAN REGULATORY DOCUMENTS

Tebeneva Polina Alexandrovna,

Student of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Ural State Medical University, a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education.
tebenevapolli987654321@yandex.ru

Gusev Vadim Venalyevich,

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University",
gusev_vadim@inbox.ru

ABSTRACT

Currently, botulinum toxin type A preparations are used in many fields of medicine in Russia. The uniqueness of these drugs is due to their ability to locally and reversibly reduce muscle spasticity and soreness, reducing the severity of the main symptoms of many diseases. These advantages provide a wide range of clinical applications of botulinum toxin in medical practice. This article discusses the mechanism of action of botulinum toxin, as well as its applications in modern medicine in Russia.

Keywords: botulinum toxin, spasticity, muscle tone, indications for use.

Введение

Актуальность. Ботулотоксин используется в медицинской практике с конца 1970х годов, когда был впервые применен американским офтальмологом и ученым Аланом Скоттом, с целью лечения косоглазия (страбизма). [5] В настоящее время ботулинический токсин с успехом используется во многих медицинских сферах и круг показаний к его применению непрерывно растет. [4] В России рекомендован к использованию ботулотоксин типа А, данный препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Особенно важен данный препарат в клинической практике врача-невролога. [4]

Цель исследования. Целью данной статьи является анализ литературы, в том числе актуальных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, с целью выявления механизма действия и сфер применения ботулотоксина в современной медицине России.

Материалы. В процессе проделанной работы были проанализированы отечественные и зарубежные научные работы по представленной теме. Были рассмотрены обзорные статьи, научно-исследовательские материалы за последние 5 лет, а также актуальные клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования. Механизм действия ботулотоксина при внутримышечном введении основан на блокировании высвобождения ацетилхолина (нейромедиатора, ответственного за нейромышечную передачу) [34]. Ботулинический токсин вызывает локальный и обратимый паралич инъецированных мышц, снижая их спастичность и болезненность. [26]

Основанием для назначения ботулотоксина является инструкция к препарату. В настоящее время в России зарегистрированы следующие препараты, разрешенные для применения в медицинской практике: Диспорт, Ксеомин, Релатокс, Ботокс, Лантокс. Основными показаниями для применения данных лекарственных средств, согласно инструкциям являются [34]:

- блефароспазм;
- гемифациальный спазм;
- спастическая кривошея;
- спастичность мышц после инсульта;
- гиперкинетические складки (мимические морщины) лица;
- спастическая эквинусная и эквиноварусная

деформация стопы при детском церебральном параличе у детей

- хроническая сиалорея у детей и взрослых;
- паралитическое косоглазие;
- гипергидроз

Помимо инструкции к препарату, показания к применению данного препарата в России регламентированы клиническими рекомендациями (КР) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Согласно данным документам сферами медицинского использования ботулинического токсина типа А являются неврология, дерматология, урология, медицинская реабилитация, и другие. [26]

В неврологической практике, согласно КР МЗ РФ ботулотоксин применяется при следующих заболеваниях: ишемический инсульт (код МКБ 10 – I63), болезнь Паркинсона (код МКБ 10 – G45), дистонии (код МКБ 10 – G24), мигрень (код МКБ 10 – G43), краниальная мононейропатия (КМ) (код МКБ 10 – G50-52).

Согласно актуальным КР (ID:814_1) ботулотоксин имеет широкое применение в случае лечения спастичности, которая развивается вследствие ишемического инсульта (ИИ). [27]

Спастичность развивается чаще в мышцах конечностей. [30] Инъекции ботулотоксина проводятся непосредственно в спастичные мышцы, способствуя снижению мышечного тонуса и уменьшения болезненности. [14] Также ботулотоксин применяется при развившейся вследствие ИИ сиалореи (слюнотечения). [9]

Еще одним заболеванием, при котором используется ботулинический токсин типа А является болезнь Паркинсона. [32] Применение ботулотоксина при данной патологии регламентировано клиническими рекомендациями (ID:716_1). [21] Ботулинический токсин при болезни Паркинсона оказывает положительное воздействие относительно облегчения специфических симптомов самого заболевания. [7] Ботулотоксин уменьшает выраженность некоторых проявлений болезни, таких как:

- Сиалорея: это один из наиболее распространенных немоторных симптомов болезни Паркинсона. Инъекции ботулотоксина в слюнные железы могут эффективно снизить выработку слюны. [9]
- Дистония: Мышечные спазмы и непроизвольные движения могут возникать у пациентов с болезнью Паркинсона. Ботулотоксин может помочь расслабить эти мышцы и уменьшить дистонию. [18]
- Тремор: хотя основной тремор при болезни Паркинсона обычно лечится медикаментозно, ботулотоксин может быть полезен при лечении тремора головы и голосовых связок. [1]

Ботулотоксин широко применяется для лечения различных форм дистонии (согласно КР (ID:867_1)). [23]

Дистонии- заболевания, характеризующегося непроизвольными мышечными сокращениями, приводящими к повторяющимся движениям или аномальным позам. [8] Вот некоторые примеры применения ботулотоксина при дистонии:

- Блефароспазм: это форма дистонии, которая вызывает непроизвольное смыкание век, иногда настолько сильное, что человек не может открыть глаза. Инъекции ботулотоксина в мышцы вокруг глаз могут значительно уменьшить или устранить эти спазмы. [15]

- Спастическая кривошея: при этом типе дистонии мышцы шеи сокращаются непроизвольно, вызывая поворот или наклон головы в сторону. Инъекции ботулотоксина в пораженные мышцы шеи могут помочь восстановить нормальное положение головы. [12]
- Оромандибулярная дистония: Эта форма дистонии поражает мышцы нижней части лица, челюсти и языка, что может привести к трудностям с речью, жеванием и глотанием. Ботулотоксин может помочь уменьшить эти симптомы. [20]
- Ларингеальная дистония (спастическая дисфония): при этом состоянии голосовые связки спазмируются непроизвольно, что приводит к хриплому, напряженному или прерывистому голосу. Инъекции ботулотоксина в голосовые связки могут значительно улучшить качество голоса. [19]
- Дистония конечностей: Ботулотоксин также может использоваться для лечения дистонии рук и ног, например, писчего спазма (дистонии руки, возникающей при письме) или дистонии стопы. [16]

В клинических рекомендациях (ID:295_4) ботулотоксин типа А рекомендован для профилактики хронической мигрени в качестве препарата 1-й линии. [29]

Ботулинический токсин воздействует на периферические нервные окончания, предотвращая активацию болевых рецепторов. Это, в свою очередь, может уменьшить частоту и тяжесть приступов мигрени. [6]

Ботулотоксин вводится в виде инъекций в определенные мышцы головы и шеи. Обычно введение препарата осуществляется в лобную и височную области, заднюю часть головы и шеи, а иногда и в трапециевидные мышцы. Эффект начинает проявляться через 1-2 недели и длится около 3 месяцев. Поэтому инъекции необходимо повторять каждые 12 недель. [11]

Применение ботулотоксина при краниальной мононейропатии в клинических рекомендациях (ID:895_1) рассматривается в тех случаях, когда эта нейропатия приводит к болевому синдрому или спазмам мышц, иннервируемых пораженным нервом. [28] Важно понимать, что ботулотоксин не лечит саму нейропатию, а лишь воздействует на ее симптомы. [3]

Ботулотоксин используется при блефароспазме, развивающимся вследствие поражения лицевого нерва (VII пара черепных нервов), как ранее говорилось, инъекции ботулотоксина в мышцы вокруг глаза эффективно влияют на снижение выраженности симптомов. [28]

Гемифациальный спазм также является следствием повреждения лицевого нерва и характеризуется непроизвольными подергиваниями мышц одной половины лица. Ботулотоксин способен воздействовать на данное клиническое проявление, уменьшая его. [3]

При поражении тройничного нерва (V пара черепных нервов) возникают приступы интенсивной лицевой боли. При неэффективности медикаментозной коррекции данного состояния, с успехом применяются инъекции препаратов ботулотоксина в «триггерные» точки. [3]

В клинических рекомендациях (ID:751_1) препараты ботулотоксина также рекомендуются для применения в дерматологии прежде всего для лечения динамических морщин (код МКБ 10 –L90). [24]

Также данный препарат широко используется для коррекции динамических морщин, которые образуются в результате сокращения мимических мышц. [2]

Ботулинический токсин типа А активно применяется в урологии, прежде всего для лечения нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (код МКБ 10 –N31), конкретно при развитии гиперактивного мочевого пузыря (Согласно КР ID:588_2) [31]

Его действие основано на уменьшении непроизвольных сокращений детрузора и, как следствие, снижении симптомов ургентного, частого мочеиспускания, недержания мочевого пузыря, ночной поллакиурии. [30] Также ботулотоксин может использоваться для лечения нейрогенного мочевого пузыря, вызванного такими неврологическими заболеваниями, как рассеянный склероз, травма спинного мозга и др. [10,33] Еще одной областью применения ботулотоксина является детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД): Ботулотоксин способствует расслаблению сфинктера и тем самым улучшению опорожнения мочевого пузыря. [13]

При данных нозологиях ботулотоксин вводится в стенку мочевого пузыря во время цистоскопии. Эффект от инъекций обычно длится от 6 до 9 месяцев. [10]

В клинической практике (согласно КР ID: 400_2) у паллиативных больных применение ботулотоксина является эффективным при лечении хронического болевого синдрома (код МКБ 10 –R52). [35] Данный не обладает прямым анальгетическим эффектом, однако является хорошим адьювантом. Он блокирует высвобождение нейромедиаторов, участвующих в передаче болевых сигналов, и уменьшает мышечные спазмы, которые часто сопровождают хроническую боль. [17]

Инъектируется ботулотоксин непосредственно в пораженные мышцы и/или в область вокруг нерва. [17]

Также в клинических рекомендациях (ID:406_3) описано редкое генетическое заболевание, связанное с нарушением метаболизма аминокислот -глутаровая ацидурия (код МКБ 10 – E72.3). [22] Оно приводит к накоплению в организме глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот, что может вызвать серьезные неврологические проблемы, включая судороги и дистонию. Ботулотоксин используется не для лечения самой глутаровой ацидурии, а с целью коррекции состояний обусловленных мышечной спастичностью. [25]

Заключение. Препараты ботулотоксина, благодаря своей уникальной способности локально и обратимо снижать спастичность мышц и их болезненность применяются в качестве терапии многих заболеваний, оказывая положительное влияние на состояние пациента. [37] В России, согласно КР МЗ РФ ботулотоксин применяется в неврологической практике для лечения следующих нозологий: ишемический инсульт, болезнь Паркинсона, дистонии, мигрень, краниальная мононейропатия (КМ); в дерматологии для лечения динамических морщин; в урологии для лечения нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей; у паллиативных пациентов с хроническим болевым синдромом, а также в качестве коррекции симптомов глутаровой ацидурии. [17] Перечень нозологий, которые требуют применения ботулотоксина непрерывно растет.

Список литературы:

1. Abusrair AH, Elsekaily W, Bohlega S. Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2022 Sep 13; 12:29. doi: 10.5334/tohm.712. PMID: 36211804; PMCID: PMC9504742. –

2. Camargo CP, Xia J, Costa CS, Gemperli R, Tatini MD, Bulsara MK, Riera R. Botulinum toxin type A for facial wrinkles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 5;7(7):CD011301. doi: 10.1002/14651858.CD011301.pub2. PMID: 34224576; PMCID: PMC8407355.
3. de Sanctis Pecora C, Shitara D. Botulinum Toxin Type A to Improve Facial Symmetry in Facial Palsy: A Practical Guideline and Clinical Experience. *Toxins (Basel).* 2021 Feb 18;13(2):159. doi: 10.3390/toxins13020159. PMID: 33670477; PMCID: PMC7923088. –
4. Dressler D. Clinical Pharmacology of Botulinum Toxin Drugs. *Handb Exp Pharmacol.* 2021; 263:93-106. doi: 10.1007/164_2019_273. PMID: 32886157.
5. Dressler D. Therapeutically relevant features of botulinum toxin drugs. *Toxicon.* 2020 Feb; 175:64-68. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.12.005. Epub 2019 Dec 7. PMID: 32056697.
6. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2021 Oct;41(11-12):1222-1239. doi: 10.1177/03331024211018137. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34130525; PMCID: PMC8506070.
7. Grippe T, Chen R. Botulinum toxin in the management of parkinsonian disorders. *Toxicon.* 2023 Aug 15; 232:107209. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107209. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37429465.
8. Hok P, Veverka T, Hluštík P, Nevrlý M, Kaňovský P. The Central Effects of Botulinum Toxin in Dystonia and Spasticity. *Toxins (Basel).* 2021 Feb 17;13(2):155. doi: 10.3390/toxins13020155. PMID: 33671128; PMCID: PMC7922085.
9. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel).* 2020 Oct 31;12(11):691. doi: 10.3390/toxins12110691. PMID: 33142833; PMCID: PMC7692771.
10. Jiang YH, Chen SF, Kuo HC. Frontiers in the Clinical Applications of Botulinum Toxin A as Treatment for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Int Neurourol J.* 2020 Dec;24(4):301-312. doi: 10.5213/inj.2040354.177. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33401351; PMCID: PMC7788334.
11. Kępczyńska K, Domitrz I. Botulinum Toxin-A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins (Basel).* 2022 Sep 5;14(9):619. doi: 10.3390/toxins14090619. PMID: 36136557; PMCID: PMC9501363.
12. Kerty E, Gjerstad L, Nyberg-Hansen R. Botulinumtoksinbehandling av spastisk torticollis [Botulinum toxin treatment of spastic torticollis]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992 Aug 30;112(20):2660-2. Norwegian. PMID: 1412292.
13. Kuo HC. Lower urinary tract dysfunction in the central nervous system neurogenic bladder and the real-life treatment outcome of botulinum toxin A. *Tzu Chi Med J.* 2024 May 24;36(3):260-270. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_29_24. PMID: 38993829; PMCID: PMC11236072.
14. Nasb M, Shah SZA, Chen H, Youssef AS, Li Z, Dayoub L, Noufal A, Allam AES, Hassanien M, El Oumri AA, Chang KV, Wu WT, Rekatsina M, Galluccio F, AlKhrebsheh A, Salti A, Varrassi G. Constraint-Induced Movement Therapy Combined With Botulinum Toxin for Post-stroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021 Sep 1;13(9): e17645. doi: 10.7759/cureus.17645. PMID: 34646693; PMCID: PMC8486367.
15. Rayess YA, Awaida CJ, Jabbour SF, Ballan AS, Sleilati FH, Abou Zeid SM, Nasr MW. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm: A systematic review and an

- algorithmic approach. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Jan-Feb;177(1-2):107-114. doi: 10.1016/j.neurol.2020.03.022. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32654779.
16. Slouha E, Ibrahim F, Esposito S, Mursuli O, Rezazadah A, Clunes LA, Kollias TF. Botulinum Toxin for the Management of Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Jan 31;16(1): e53309. doi: 10.7759/cureus.53309. PMID: 38435899; PMCID: PMC10906698.
17. Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, Carlson T, Myrcik D, Varrassi G, Viswanath O. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):875-892. doi: 10.1007/s40122-021-00279-4. Epub 2021 Jun 24. Erratum in: *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):893-894. doi: 10.1007/s40122-021-00291-8. PMID: 34165690; PMCID: PMC8586273.
18. Wagle Shukla A. Basis of movement control in dystonia and why botulinum toxin should influence it? *Toxicon*. 2024 Jan; 237:107251. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107251. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37574115.
19. Yeung W, Richards AL, Novakovic D. Botulinum Neurotoxin Therapy in the Clinical Management of Laryngeal Dystonia. *Toxins (Basel)*. 2022 Dec 1;14(12):844. doi: 10.3390/toxins14120844. PMID: 36548741; PMCID: PMC9784062.
20. Yoshida K. Botulinum Toxin Therapy for Oromandibular Dystonia and Other Movement Disorders in the Stomatognathic System. *Toxins (Basel)*. 2022 Apr 14;14(4):282. doi: 10.3390/toxins14040282. PMID: 35448891; PMCID: PMC9026473.
21. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2021] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/716_1 (дата обращения: 06.03.2025 г.)
22. Глутаровая ацидурия тип 1: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2024]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/406_3 (дата обращения: 06.03.2025 г.)
23. Дистония: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2024] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/867_1 (дата обращения: 06.03.2025 г.)
24. Другие атрофические изменения кожи: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2023]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/751_1 (дата обращения: 06.03.2025 г.)
25. Захарова Е. Ю., Михайлова С. В., Зарубина В. В., Краснощекова Н. А., Печатникова Н. Л., Воронцова В. П., Грибов Д. И., Заживихина М. В., Слатецкая А. Н., Куркина М. В., Баранова П. В., Назаренко Л. П., Репина С. А., Селимзянова Л. Р., Вашакмадзе Н. Д., Бушуева Т. В. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПРИ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ ТИПА 1 // Нервно-мышечные болезни. 2021. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-aspekty-terapii-pri-glutarovoyatsidurii-tipa-1> (дата обращения: 08.03.2025).
26. Зюкина Ю. А. Применение ботулотоксина в современной медицине // FORCIRE. 2019. №Приложение. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-botulotoksina-v-sovremennoy-meditsine-1> (дата обращения: 08.03.2025).

27. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака : клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва : Минздрав России, [2024] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 (дата обращения: 06.03.2025 г.)
28. Краниальные мононейропатии у взрослых: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2024]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/895_1 (дата обращения: 06.03.2025 г.)
29. Мигрень: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2024] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4 (дата обращения: 06.03.2025 г.)
30. Насб М., Ли З., Са А. Юссеф А., Дауб Л., Чен Х. Сравнение эффективности модифицированной терапии, основанной на ограничении движений, и интенсивной традиционной терапии с инъекциями ботулотоксина на восстановление двигательной функции верхних конечностей у пациентов с инсультом. *Libyan J Med.* 2019 Dec;14(1):1609304. doi: 10.1080/19932820.2019.1609304. PMID: 31032717; PMCID: PMC6493286.
31. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2020]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/588_2 (дата обращения: 06.03.2025).
32. Орлова О.Р., Мещерякова А. Ю. Ботулинотерапия как основа сенсомоторного контроля двигательных расстройств // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/botulinoterapiya-kak-osnova-sensomotornogo-kontrolya-dvigatelnyh-rasstroystv> (дата обращения: 08.03.2025).
33. Филиппова Е. С., Использование ботулотоксина типа а в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности // Урологические ведомости. 2019. № Спецвыпуск. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-botulotoksina-tipa-a-v-lechenii-neurogennoy-detruzornoj-giperaktivnosti> (дата обращения: 08.03.2025).
34. Хасанова Д. М., Мунасипова С. Э., Латыпова Г. Р., Калашникова О. С., Залялова З. А. Использование ботулотоксинов в лечении неврологических заболеваний // ПМ. 2011. №55. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-botulotoksinov-v-lechenii-nevrologicheskikh-zabolevaniy> (дата обращения: 08.03.2025).
35. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Москва: Минздрав России, [2023]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/400_2 (дата обращения: 06.03.2025 г.).

References:

1. Abusrair AH, Elsekaily W, Bohlega S. Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 Sep 13; 12:29. doi: 10.5334/tohm.712. PMID: 36211804; PMCID: PMC9504742. –

2. Camargo CP, Xia J, Costa CS, Gemperli R, Tatini MD, Bulsara MK, Riera R. Botulinum toxin type A for facial wrinkles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 5;7(7):CD011301. doi: 10.1002/14651858.CD011301.pub2. PMID: 34224576; PMCID: PMC8407355.
3. de Sanctis Pecora C, Shitara D. Botulinum Toxin Type A to Improve Facial Symmetry in Facial Palsy: A Practical Guideline and Clinical Experience. *Toxins (Basel).* 2021 Feb 18;13(2):159. doi: 10.3390/toxins13020159. PMID: 33670477; PMCID: PMC7923088. –
4. Dressler D. Clinical Pharmacology of Botulinum Toxin Drugs. *Handb Exp Pharmacol.* 2021; 263:93-106. doi: 10.1007/164_2019_273. PMID: 32886157.
5. Dressler D. Therapeutically relevant features of botulinum toxin drugs. *Toxicon.* 2020 Feb; 175:64-68. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.12.005. Epub 2019 Dec 7. PMID: 32056697.
6. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2021 Oct;41(11-12):1222-1239. doi: 10.1177/03331024211018137. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34130525; PMCID: PMC8506070.
7. Grippe T, Chen R. Botulinum toxin in the management of parkinsonian disorders. *Toxicon.* 2023 Aug 15; 232:107209. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107209. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37429465.
8. Hok P, Veverka T, Hlušík P, Nevrlý M, Kaňovský P. The Central Effects of Botulinum Toxin in Dystonia and Spasticity. *Toxins (Basel).* 2021 Feb 17;13(2):155. doi: 10.3390/toxins13020155. PMID: 33671128; PMCID: PMC7922085.
9. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel).* 2020 Oct 31;12(11):691. doi: 10.3390/toxins12110691. PMID: 33142833; PMCID: PMC7692771.
10. Jiang YH, Chen SF, Kuo HC. Frontiers in the Clinical Applications of Botulinum Toxin A as Treatment for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Int Neurourol J.* 2020 Dec;24(4):301-312. doi: 10.5213/inj.2040354.177. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33401351; PMCID: PMC7788334.
11. Kępczyńska K, Domitrz I. Botulinum Toxin-A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins (Basel).* 2022 Sep 5;14(9):619. doi: 10.3390/toxins14090619. PMID: 36136557; PMCID: PMC9501363.
12. Kerty E, Gjerstad L, Nyberg-Hansen R. Botulinumtoksinbehandling av spastisk torticollis [Botulinum toxin treatment of spastic torticollis]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992 Aug 30;112(20):2660-2. Norwegian. PMID: 1412292.
13. Kuo HC. Lower urinary tract dysfunction in the central nervous system neurogenic bladder and the real-life treatment outcome of botulinum toxin A. *Tzu Chi Med J.* 2024 May 24;36(3):260-270. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_29_24. PMID: 38993829; PMCID: PMC11236072.
14. Nasb M, Shah SZA, Chen H, Youssef AS, Li Z, Dayoub L, Noufal A, Allam AES, Hassanien M, El Oumri AA, Chang KV, Wu WT, Rekatsina M, Galluccio F, AlKhrebsheh A, Salti A, Varrassi G. Constraint-Induced Movement Therapy Combined With Botulinum Toxin for Post-stroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021 Sep 1;13(9): e17645. doi: 10.7759/cureus.17645. PMID: 34646693; PMCID: PMC8486367.
15. Rayess YA, Awaida CJ, Jabbour SF, Ballan AS, Sleilati FH, Abou Zeid SM, Nasr MW. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm: A systematic review and an

- algorithmic approach. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Jan-Feb;177(1-2):107-114. doi: 10.1016/j.neurol.2020.03.022. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32654779.
16. Slouha E, Ibrahim F, Esposito S, Mursuli O, Rezazadah A, Clunes LA, Kollias TF. Botulinum Toxin for the Management of Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Jan 31;16(1): e53309. doi: 10.7759/cureus.53309. PMID: 38435899; PMCID: PMC10906698.
17. Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, Carlson T, Myrcik D, Varrassi G, Viswanath O. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):875-892. doi: 10.1007/s40122-021-00279-4. Epub 2021 Jun 24. Erratum in: *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):893-894. doi: 10.1007/s40122-021-00291-8. PMID: 34165690; PMCID: PMC8586273.
18. Wagle Shukla A. Basis of movement control in dystonia and why botulinum toxin should influence it? *Toxicon*. 2024 Jan; 237:107251. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107251. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37574115.
19. Yeung W, Richards AL, Novakovic D. Botulinum Neurotoxin Therapy in the Clinical Management of Laryngeal Dystonia. *Toxins (Basel)*. 2022 Dec 1;14(12):844. doi: 10.3390/toxins14120844. PMID: 36548741; PMCID: PMC9784062.
20. Yoshida K. Botulinum Toxin Therapy for Oromandibular Dystonia and Other Movement Disorders in the Stomatognathic System. *Toxins (Basel)*. 2022 Apr 14;14(4):282. doi: 10.3390/toxins14040282. PMID: 35448891; PMCID: PMC9026473.
21. Parkinson's disease, secondary Parkinsonism and other diseases manifested by Parkinsonism syndrome: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2021] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/716_1 (date of treatment: 03/06/2025)
22. Glutaric aciduria type 1: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2024]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/406_3 (date of application: 03/06/2025)
23. Dystonia: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of Russia. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2024] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/867_1 (date of request:03/06/2025)
24. Other atrophic skin changes: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of Russia. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2023]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/751_1 (date of application: 03/06/2025)
25. Zakharova E. Yu., Mikhailova S. V., Zarubina V. V., Krasnoshchekova N. A., Pechatnikova N. L., Vorontsova V. P., Gribov D. I., Zazhivikhina M. V., Slatetskaya A. N., Kurkina M. V., Baranova P. V., Nazarenko L. P., Repina S. A., Selimzyanova L. R., Vashakmadze N. D., Bushueva T. V. PRACTICAL ASPECTS OF THERAPY FOR GLUTARIC ACIDURIA TYPE 1 // *Neuromuscular diseases*. 2021. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-aspekty-terapii-pri-glutarovoyatsidurii-tipa-1> (date of request: 03/08/2025).
26. Zyukina Yu. A. The use of botulinum toxin in modern medicine // *FORCIPE*. 2019. Application number. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-botulotoksina-v-sovremennoy-meditsine-1> (date of application: 03/08/2025).

27. Ischemic stroke and transient ischemic attack: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2024] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 (date of request:03/06/2025)
28. Cranial mononeuropathies in adults: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2024]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/895_1 (date of reference: 03/06/2025)
29. Migraine: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2024] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4 (date of application: 03/06/2025)
30. Nasb M., Li Z., Sa A. Youssef A., Daub L., Chen H. Comparison of the effectiveness of modified therapy based on movement restriction and intensive traditional therapy with botulinum toxin injections for restoring the motor function of the upper extremities in stroke patients. *Libyan J Med.* 2019 Dec;14(1):1609304. doi: 10.1080/19932820.2019.1609304. PMID: 31032717; PMCID: PMC6493286.
31. Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract: clinical recommendations / Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2020]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/588_2 (date of reference: 03/06/2025).
32. Orlova O.R., Meshcheryakova A. Y. Botulinum therapy as the basis for sensorimotor control of motor disorders // *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 2022. No. 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/botulinoterapiya-kak-osnova-sensomotornogo-kontrolya-dvigatelnyh-rasstroystv> (date of request: 03/08/2025).
33. Filippova E. S., The use of botulinum toxin type a in the treatment of neurogenic detrusor hyperactivity // *Urological bulletin.* 2019. Special Issue No. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-botulotoksina-tipa-a-v-lechenii-neyrogennoy-detruzornoy-giperaktivnosti> (date of request: 03/08/2025).
34. Khasanova D. M., Munasipova S. E., Latypova G. R., Kalashnikova O. S., Zalyalova Z. A. The use of botulinum toxins in the treatment of neurological diseases // *PM.* 2011. №55. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-botulotoksinov-v-lechenii-nevrologicheskikh-zabolevaniy> (date of treatment: 03/08/2025).
35. Chronic pain syndrome (CFS) in adult patients in need of Palliative care clinical recommendations / Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Federation. – Moscow: Ministry of Health of Russia, [2023]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/400_2 (date of request:03/06/2025).