

# Фармакоэпидемиология препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации. Данные опроса врачей неврологов

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Вилум И.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> — Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский клинический комплекс

**Резюме.** Было проведено фармакоэпидемиологическое исследование препаратов ботулинического токсина (БТА) в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации (РФ). Основным методом был опрос экспертов с последующим применением метода Дельфи. Опросник состоял из 30 вопросов. В результате было проанализировано 20 заполненных анкет из 12 городов РФ. В анкетировании принимали участие практикующие врачи-неврологи, имеющие опыт применения препаратов БТА в комплексном лечении постинсультной спастичности. Были выявлены несколько показателей, которые представляют значимый интерес для их последующего применения, в частности, при проведении фармакоэкономических исследований, научного анализа исходов с применением Марковского моделирования, построения математических моделей.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, препараты ботулинического токсина, опрос, постинсультная спастичность

## Pharmacoepidemiology of botulinum toxin in the complex therapy of post-stroke spasticity in the Russian Federation. The survey data of neurologists

Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>, Vilum I.A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> — The first St. Petersburg State Medical University named after acad. IP Pavlova

<sup>2</sup> — Saint Petersburg State University

<sup>3</sup> — The National Medical and Surgical Center named after NI Pirogov, St. Petersburg clinical complex

**Abstract.** A pharmacoepidemiology study was performed of the use of botulinum toxin type A drugs (BTA) in the combined therapy of post-stroke spasticity in Russian Federation. Experts survey was the major method used and followed by application of the Delphi method. Questionnaire consisted of 30 questions. 12 completed questionnaires from 12 cities of Russia were analyzed as a result. Practicing neurologist participated in the survey who had experience of BTA use in combined treatment of post-stroke spasticity. Several indicators were identified that represent significant interest for their subsequent use, in particular, during the pharmaco-economic studies, scientific analysis of outcomes with Markov modelling use, development of mathematical models.

**Keywords:** pharmacoepidemiology, botulinum toxin, survey, post-stroke spasticity

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии, Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел. +7 (921) 759-04-49.

### Актуальность

Высокая распространённость сосудистых заболеваний головного мозга, прежде всего инсульта, являющихся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения, делает их одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируют около 400 тыс. инсультов [1]. Одним из наиболее частых осложнений, у лиц, перенёвших инсульт, является выраженный гипертонус мышц руки [2]. По данным ВОЗ, распространённость постинсультной спастичности в мире составляет 200 человек на 100 тыс. жителей. Можно предположить, что спастичностью страдает более 12 млн больных [3-6].

Появление в 80-е годы прошлого столетия препаратов ботулотоксина типа А (БТА) и начало использования их для лечения неврологических заболеваний вызвало значительный прогресс в терапии спастичности. В сравнении с имеющимися методами лечения мышечного гипертонуса, локальное введение ботулотоксина имеет ряд несомненных преимуществ [7]. Во-первых, лечение хорошо переносится и не связано с риском серьёзных нежелательных явлений (НЯ) и осложнений. Во-вторых, возможен выбор одной или нескольких мышц для инъекции и подбор дозы лекарственного средства (ЛС), обеспечивающей желаемую степень расслабления.

В настоящее время для лечения спастичности в РФ зарегистрированы и наиболее часто применяются следующие ЛС ботулинического токсина типа А: Ботокс® (Ирландия); Диспорт® (Франция); Ксеомин® (Германия). Содержание токсинов в этих препаратах различно: Ботокс®, Ксеомин® содержат в 1 единице 0,4 нг нейротоксина, Диспорт® — 0,025 нг (одна единица соответствует LD<sub>50</sub> (средняя летальная доза ботулотоксина) [8]. Расчёт дозы БТА, а также точки его введения в мышцы-мишени при различных проявлениях постинсультной спастичности определяют международные клинические рекомендации, в частности, Brin M. F. и Spasticity Study Group [9]. Необходимо так же учитывать, что в целом ряде исследований показано, что применение БТА в сочетании с другими методами восстановительной терапии оказывается более эффективно, чем применение только одного БТА [10, 11]. Таким образом, в настоящее время общепризнано, что применение БТА у больных, перенёвших инсульт, должно сочетаться с процедурами восстановительного лечения. В то же время, реальная практика применения данных средств не всегда полностью отражает клинические рекомендации, которые чаще всего построены на основании данных предрегистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ)

и мета-анализов. Ответить на вопрос, как реально применяют лекарства в национальных системах здравоохранения, существуют ли локальные особенности, позволяют фармакоэпидемиологические исследования [12, 13].

### Цель

Фармакоэпидемиологическое исследование препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации.

### Методы

Был проведён опрос экспертов с последующим применением метода Дельфи [14]. Целью данного опроса было выявление мнения со стороны врачей по применению препаратов БТА при данной патологии в РФ, моделирование типичной клинической практики использования БТА в национальной системе здравоохранения. Анализ проводили в несколько этапов, результаты обрабатывали статистическими методами. На предварительном этапе была подобрана группа экспертов — врачей-неврологов, имеющих опыт применения препаратов БТА при постинсультной спастичности. Основной этап включал освещение проблемы — терапия синдрома спастичности у постинсультных пациентов — и разработку анкет (опросников), оценивающих проблему по следующим аспектам: эпидемиология терапии постинсультной спастичности, эффективности и безопасности применения различных методов лечения. Исследование не предполагало набор пациентов, анкеты заполняли в электронном виде посредством сети Интернет на официальном сайте Кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова ([http://labclinpharm.ru/survey/take\\_survey.php?x=NTQzMjQ%3D](http://labclinpharm.ru/survey/take_survey.php?x=NTQzMjQ%3D)). Название — «Опрос экспертов по методам лечения и клиническим исходам постинсультной спастичности (типичная практика)». Опросник состоял из 30 вопросов:

1. методы лечения постинсультной спастичности, применяемые в медицинском центре;
2. наиболее эффективный метод лечения постинсультной спастичности;
3. процент больных с постинсультной спастичностью, которым проводятся инъекции БТА;
4. торговое наименование препарата БТА, наиболее часто используемого в учреждении;
5. среднее количество процедур ботулинотерапии на пациента в год при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;

6. среднее количество курсов реабилитационно-восстановительного лечения в год, которое проводится пациенту с постинсультной спастичностью;
7. средняя длительность одного курса реабилитационно-восстановительного лечения в неделях;
8. средние суммарные дозировки препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин® в лечение спастичности верхней конечности;
9. длительность клинического эффекта после инъекции БТА в месяцах при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;
10. использование в повседневной практике специализированных шкал (Ashworth scale (пятибалльная шкала для оценки тяжести спастического синдрома), GAS (Goal Attainment Scaling) и др.) для оценки уровня спастичности и ограничения движений;
11. выраженность клинического эффекта исходя из поставленной цели терапии через три месяца после инъекции препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин® по пятибалльной шкале, где 0 — это отсутствие эффекта, 4 — достижение поставленной цели терапии или превышение ожидаемого эффекта;
12. процент больных, у которых достигается хороший клинический эффект при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин® (выраженность клинического эффекта более 3 по пятибалльной шкале исходя из поставленной цели терапии);
13. частота развития несерьезных НЯ при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;
14. частота развития серьезных НЯ при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;
15. процент пациентов с постинсультной спастичностью, которым необходимы инъекции БТА;
16. процент пациентов с постинсультной спастичностью, нуждающимся в инъекции БТА, которым оказывается данный вид медицинской помощи.

Переход к следующему вопросу был возможен только после ответа на предыдущий.

Опросы позволили за короткое время получить объём информации, и проанализировать связь этих характеристик с частотой применения тех или иных ЛС. Впоследствии экспертов познакомили с результатами опроса, и после обсуждения процедуры повторяли до достижения согласованности суждений между экспертами, или фиксирования факта отсутствия единого мнения по проблеме. Изучение причин расхождений в оценках экспертов позволяет выявить незамеченные ранее аспекты проблемы и зафиксировать внимание на вероятных последствиях развития анализируемой проблемы или си-

туации. В соответствии с конечными результатами выработывали финальную оценку и практические рекомендации.

### Результаты

Было проанализировано 20 заполненных анкет из 12 городов РФ. В анкетировании принимали участие практикующие врачи-неврологи, имеющие опыт применения препаратов БТА в комплексном лечении постинсультной спастичности, выступающие в роли экспертов, в следующих городах: Москва, Санкт-Петербург, Казань, Ижевск, Самара, Новосибирск, Красноярск, Краснодар, Екатеринбург, Ставрополь, Пятигорск, Брянск.

Анкетирование врачей проводили для каждого из оцениваемых препаратов БТА: Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®. В ходе применения метода Дельфи для оценки результатов анкетирования практикующих врачей были сформированы финальные варианты ответов на вопросы анкеты по проблемам терапии постинсультной спастичности (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наиболее эффективным методом лечения постинсультной спастичности, по мнению экспертов, является совместное применение препаратов БТА и реабилитационно-восстановительного лечения. При этом данный метод терапии постинсультной спастичности распространён не настолько широко и применяется в медицинских центрах, где работают эксперты, лишь для 30-40% пациентов. Обращает на себя внимание и тот факт, что большинство экспертов считают необходимым применение препаратов БТА в сочетании реабилитационно-восстановительным лечением для всех пациентов с синдромом постинсультной спастичности, не имеющих противопоказаний, согласно инструкциям по применению, к использованию оцениваемых ЛС. Однако, по результатам опроса, только 10-20% пациентам, нуждающимся в инъекции БТА, оказывается данный вид медицинской помощи.

Наиболее часто используемым БТА является Диспорт® (50%). Такие ЛС, как Ботокс® и Ксеомин®, используют примерно в одинаковом соотношении — 29% и 21%, соответственно. Среднее количество процедур ботулинотерапии на пациента в год, по мнению экспертов, является одинаковым и составляет около 3 процедур в год. При этом, обращает на себя внимание различия в длительности клинического эффекта после применения оцениваемых препаратов: эффект от применения Ботокса® сохраняется до полугода, тогда как при использовании Диспорта® и Ксеомина® только до 4-х месяцев. По результатам анализа ответов, описывающих эффективность применения отдельных препаратов БТА, для Ботокс® также отмечено некоторое преимущество. Так, при оценке выраженно-

Таблица 1

Результаты оценки анкетирования экспертов с помощью метода Дельфи

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                            | Ботокс®                                                          | Диспорт®       | Ксеомин®       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Методы лечения постинсультной спастичности, применяемые в медицинском центре                                                                                                                                                                          | БТА <sup>1</sup> + РВЛ <sup>2</sup>                              |                |                |
| Наиболее эффективный метод лечения постинсультной спастичности                                                                                                                                                                                        | БТА <sup>1</sup> + РВЛ <sup>2</sup>                              |                |                |
| Процент больных с постинсультной спастичностью, которым проводят инъекции БТА в медицинском центре                                                                                                                                                    | 30-40%                                                           |                |                |
| Торговое наименование препарата БТА, наиболее часто используемого в учреждении                                                                                                                                                                        | 29%                                                              | 50%            | 21%            |
| Среднее количество процедур ботулинотерапии на пациента в год                                                                                                                                                                                         | 2,8                                                              | 3,2            | 3,3            |
| Среднее количество курсов РВЛ <sup>2</sup> в год, которое проводят пациенту с постинсультной спастичностью                                                                                                                                            | 2                                                                |                |                |
| Средняя длительность одного курса РВЛ <sup>2</sup> в неделях                                                                                                                                                                                          | Менее 4-х недель                                                 |                |                |
| Средние суммарные дозировки используемого препарата БТА в лечении спастичности верхней конечности                                                                                                                                                     | 180 ЕД                                                           | 810 ЕД         | 330 ЕД         |
| Длительность клинического эффекта после инъекции БТА в месяцах                                                                                                                                                                                        | 4-6                                                              | 3-4            | 3-4            |
| Использование в повседневной практике специализированных шкал (Ashworth scale, GAS и др.) для оценки уровня спастичности и ограничения движений                                                                                                       | 71%                                                              |                |                |
| Выраженность клинического эффекта исходя из поставленной цели терапии через три месяца после инъекции препарата БТА по пятибалльной шкале, где 0 — это отсутствие эффекта, 4 — достижение поставленной цели терапии или превышение ожидаемого эффекта | 4                                                                | 3              | 3              |
| % больных, у которых достигается хороший клинический эффект при использовании препаратов БТА (выраженность клинического эффекта более 3 по пятибалльной шкале исходя из поставленной цели терапии)                                                    | 70-80%                                                           | 60-70%         | 60-70%         |
| Частота развития несерьёзных НЯ <sup>3</sup> при использовании препаратов БТА                                                                                                                                                                         | до 10%                                                           | до 10%         | до 10%         |
| Частота развития серьёзных НЯ <sup>3</sup> при использовании препаратов БТА                                                                                                                                                                           | № <sup>4</sup>                                                   | № <sup>4</sup> | № <sup>4</sup> |
| % пациентов с постинсультной спастичностью, которым необходимы инъекции БТА                                                                                                                                                                           | необходимы всем, у кого нет противопоказаний к использованию БТА |                |                |
| % пациентов с постинсультной спастичностью, нуждающихся в инъекции БТА, которым оказывается данный вид медицинской помощи                                                                                                                             | 10-20%                                                           |                |                |

**Примечания:** <sup>1</sup> — препараты ботулотоксина типа А; <sup>2</sup> — реабилитационно-восстановительное лечение; <sup>3</sup> — нежелательные явления; <sup>4</sup> — не отмечали в своей практике

сти клинического эффекта по пятибалльной шкале через 3 месяца после процедуры большинство экспертов определяет для данного препарата 4 балла, тогда как для Диспорта® и Ксеомина® — 3. Также отмечается и больший процент больных, у которых достигнут хороший клинический эффект, при использовании Ботокса® (70 — 80%), по сравнению с другими препаратами БТА (60 — 70%).

Анализ вопросов, описывающих безопасность применения БТА, показал примерно равный уровень безопасности всех оцениваемых препаратов с частотой развития несерьёзных НЯ не более 10% и отсутствие регистрации развития серьёзных НЯ вследствие применения препаратов БТА в практике большинства опрошенных экспертов.

Применяемые в повседневной практике врачей средние суммарные дозировки соответствуют инструкциям по применению и дозировкам, используемым в разработанной фармакоэкономической модели. Большинство экспертов (71%) в своей по-

вседневной практике применяют специализированные шкалы для оценки уровня спастичности и ограничения движений, что подтверждает целесообразность использования в качестве критериев эффективности при математическом моделировании динамику изменений клинических показателей согласно Ashworth scale и GAS.

**Обсуждение полученных данных**

Постинсультная спастичность является хроническим патологическим состоянием в следствии перенесённого инсульта. В РФ уровень инвалидизации через год после перенесённого инсульта находится в диапазоне от 76 до 85%, в то время как в странах Западной Европы этот показатель составляет 25-30%. При этом, в РФ среди пациентов, перенёвших инсульт, не более 10-12% возвращаются к трудовой деятельности, а 25-30% остаются до конца жизни глубокими инвалидами [5].



Спастичность затрудняет личную гигиену, одевание и перемещение, делает уход за пациентом более обременительным. На этом фоне, согласно данным *E. Lundstrom et al.*, прямые затраты на лечение лиц со спастичностью, выживших в течение 12 месяцев после перенесённого инсульта, в четыре раза выше, чем таковые при терапии пациентов без спастичности [15].

Для коррекции мышечного гипертонуса нередко используют различные методы физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, а также фармакологическое лечение в виде назначения системных миорелаксантов [16-19]. Антиспастические ЛС системного действия не обладают селективным действием и могут приводить к ухудшению функционального состояния пациента. У некоторых больных данные средства уменьшают силу здоровых мышц, не оказывая при этом эффекта в отношении спастичных мышц. Более того, уже после нескольких месяцев лечения развивается толерантность и для поддержания начального клинического эффекта часто требуется постепенное увеличение дозировок. Принимаемые высокие дозы препаратов не редко увеличивают частоту и тяжесть системных НЯ данных ЛС. Частыми НЯ являются появление тошноты, сухости во рту, рвоты. Влияние на центральную нервную систему реализуется снижением работоспособности, сонливостью, снижением концентрации внимания, возможно появление спутанности сознания, указанные НЯ на фоне приёма системных миорелаксантов формируют у постинсультных пациентов ошибочную картину выраженного когнитивного дефицита или его усугубляют. Приём препаратов данной группы нередко сопровождается нарушением эмоциональной сферы, в частности апатией, депрессией или же напротив, повышенной возбудимостью (раздражительностью). Кроме того, указанные ЛС, оказывая сосудорасширяющее действие, снижают артериальное давление, вызывая головокружение, атаксию. Необходимо учитывать, что у небольшого числа пациентов падение давления может достигать критических цифр и сопровождаться потерей сознания.

На этом фоне, БТА обладают низкой частой НЯ. Связано это с тем, что при внутримышечном введении ботулотоксина развиваются два эффекта: прямое ингибирование  $\alpha$ -мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса; ингибирование  $\gamma$ -мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Снижение гамма-активности ведёт к расслаблению интрафузальных волокон мышечного веретена и уменьшает активность 1a-афферентов. Это приводит к снижению активности как мышечных рецепторов растяжения, так и афферентной активности  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мото-

нейронов. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъецированных мышц и значительном уменьшении боли в них [20]. При локальном введении в терапевтических дозах, ботулотоксин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов [21].

Особый интерес вызывает реальная практика применения БТА. Ответить на целый ряд подобных вопросов, возникающих как у организаторов здравоохранения, так и у врачей неврологов, помогают фармакоэпидемиологические исследования. Безусловно, опросы (surveys), не является единственным видом данного направления в клинической фармакологии. Нельзя так же забывать о следующих методах: описания отдельных случаев (case report); описания нескольких случаев (case series); кросс-секционного исследования (cross-sectional design); анализа секулярных трендов (secular trend); исследования случай-контроль (case-control design); когортного исследования (cohort design); большого упрощённого рандомизированного исследования (large simple trial). В тоже время, решение о проведении фармакоэпидемиологического исследования принимается на основании соотношения затратности и рисков к результативности. В затратность входит как монетарная стоимость проведения исследования, ресурсы, так и время. К возможным рискам можно отнести получение ошибочных результатов. Результативность от проведения фармакоэпидемиологических исследований можно подразделить на регуляторную, маркетинговую, юридическую и клиническую. Используемая в данном исследовании методика опроса экспертов в области неврологии и лечения постинсультной спастичности наиболее целесообразна для выявления реальной практики применения БТА, так как по времени достаточно быстрая, не требует личного общения с пациентами и анализа медицинской документации, протокола исследования, и одобрения этического комитета. Необходимо так же отметить, что при опросах возможно использовать удалённый доступ с использованием разработанных заранее анкет, которые заполняли опрашиваемые (респонденты) самостоятельно.

По результатам проведённого опроса, применение препаратов БТА в сочетании с методами восстановительного лечения было признано экспертами наиболее эффективным и безопасным способом терапии синдрома постинсультной спастичности. Однако распространённость оцениваемой медицинской технологии в условиях российского здравоохранения остаётся недостаточной, т.к. только около 10-20% пациентов с постинсультной спастичностью, которым необходима терапия препаратами БТА, получают данный вид помощи.

## Выводы и рекомендации

В результате были выявлены несколько показателей, которые представляют значимый интерес для их последующего применения, в частности, при проведении фармакоэкономических исследований, научного анализа исходов с применением Марковского моделирования, построения математических моделей. Так, уже сейчас возможно построение матрицы переходов пациента с постинсультной спастичностью в РФ, учитывая данные не только РКИ, но и реальной клинической практики. Крайне важным было бы проведение фармакоэкономического

сравнительного анализа применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в условия РФ, принимая во внимание отмеченные экспертами различия в эффективности препаратов БТА.

## Конфликт интересов

Авторы благодарят ООО «Аллерган СНГ САРЛ» за их финансовую поддержку данного исследования. Авторы не имеют конфликта интересов, который имел бы непосредственное отношение к содержанию этой статьи.

## Литература

1. Протокол ведения больных «Инсульт». Нормативный документ. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 2006.
2. Суслина З.С., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медкнига, 2005. — 248 с.
3. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 560 с.
4. Wissel J., Manack A., Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80: S13 -9.
5. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Воздействие лечебной физической культуры на восстановление функций у больных после инсульта. // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры. 2007. — №4. -С.26 — 28.
6. Епифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. -Москва: Медпресс информ, 2006. — 5 с.
7. Орлова О.Р. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О. Р. Орловой, Н. Н. Яхно. М.: Каталог, 2001. — 208 с.
8. Хатькова С.Е. Использование ксеомина при лечении постинсультной спастичности. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. — № 8. — С. 62—63.
9. Brin M. The spasticity Study Group. Dosing, administration and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. // *Muscle and Nerve*. 1997;20:208—220.
10. Kong K.-H., Neo J.-J., Chua K.S. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. // *Clinical Rehabilitation*. 2007;21:28 — 35.
11. Pandyan A.D., Gregoric M., Barnes M.P., et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. // *Disability Rehabilitation*. 2005;27:2-6.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение. // Клиническая фармакология и терапия. — 2001.- Т. 4, № 10. — С. 24-29.
13. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research. In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group; 2000. p. 36-55.
14. Хвещук П.Ф. Формуляр лекарственных средств: методология разработки / П.Ф. Хвещук, А.В. Рудакова. — СПб.: ВМедА, 2002. — 183 с.
15. Lundstrom E., et al. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. // *European Journal of Neurology*. 2008;15(6):533—539.
16. Francisco G.E., McGuire J.R. Poststroke Spasticity Management. *American Heart Association*. 2012; <http://stroke.ahajournals.org/content/43/11/3132>.
17. Hesse S., Werner C. Poststroke Motor Dysfunction and Spasticity Novel Pharmacological and Physical Treatment Strategies. // *CNS Drugs* 2003; 17(15):1093-1107.
18. Marciniak K. Poststroke Hypertonicity: Upper Limb Assessment and Treatment. // *Top Stroke Rehabil* 2011;18(3):179—194.
19. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Антидор. 2010. 1288 с.
20. Bakheit A.M., Fedorova N.V., Skoromets A.A. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75:1558—1561.
21. Davis E., Barnes M. The use of botulinum toxin in spasticity. In: *Upper motor neuron syndrome and spasticity*. Cambridge University Press. 2001:206—222.