

Ботулотоксин в неврологической практике

Горовая А.С., Л-601

Ботулотоксин — экзотоксин, продуцируемый анаэробным грамположительным спорообразующим микроорганизмом *Clostridium botulinum*

- Ботулотоксин (БТ) подразделяется на 8 основных серотипов и 20 подтипов, названных соответственно от А (БТА) до Г.
- Состоит из двух полипептидных цепей: легкой (L-цепь, около 50 кДа), и тяжелой (H-цепь, с молекулярной массой порядка 100 кДа), соединенных дисульфидной связью.

Белковые комплексы нейротоксинов содержат

* Нейротоксин массой 150 кДа (все)

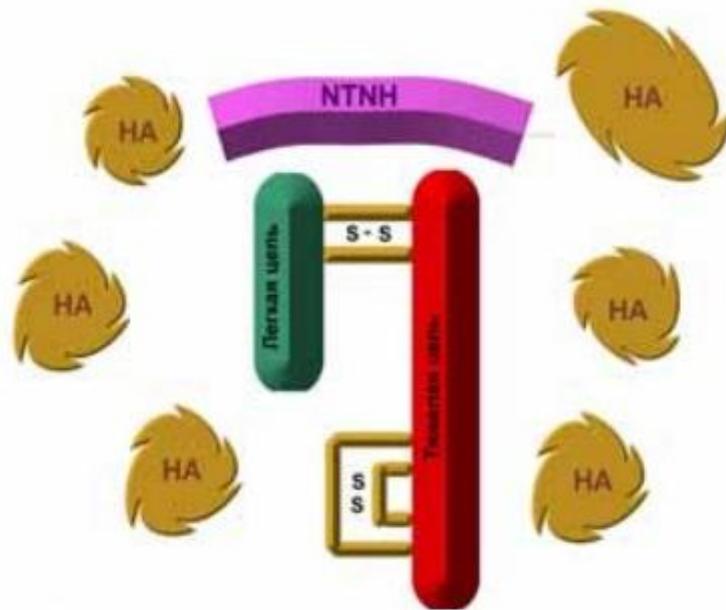
* Нетоксичные вспомогательные белки

-Гемагглютинин А (НА)

-Нетоксичный белок, не являющийся

гемагглютинином (NTNH)

Механизм действия ботулинического токсина типа А



Структура природного БТА-комплекса. Нейротоксин, состоящий из двух субъединиц, соединенных дисульфидным (-S-S-) мостиком, удерживает около себя ряд нетоксичных протеинов: несколько гемагглютининов (HA) и негемагглютинин (NTNH)

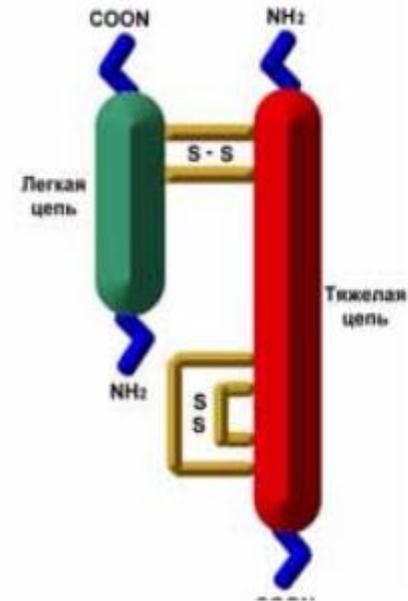
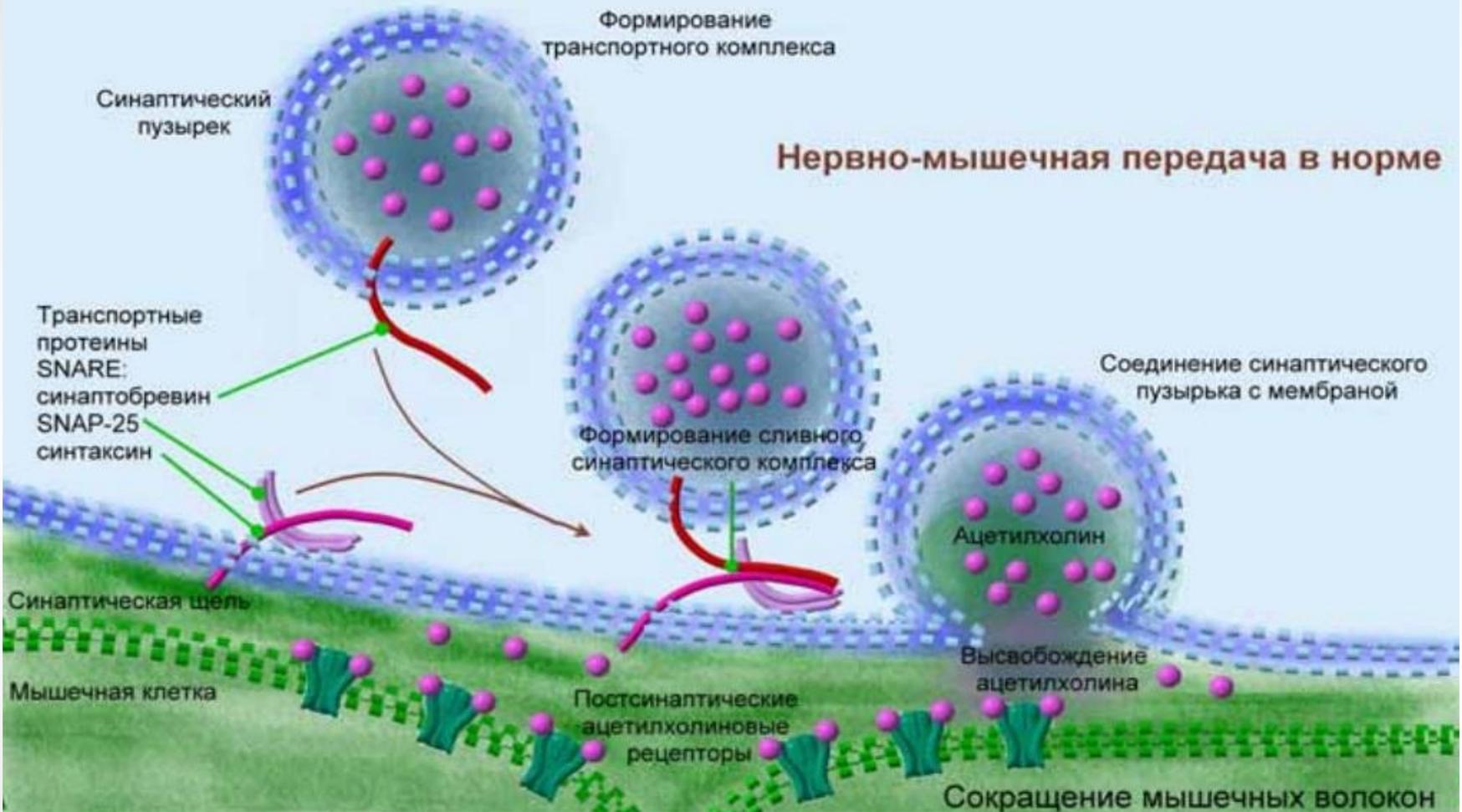


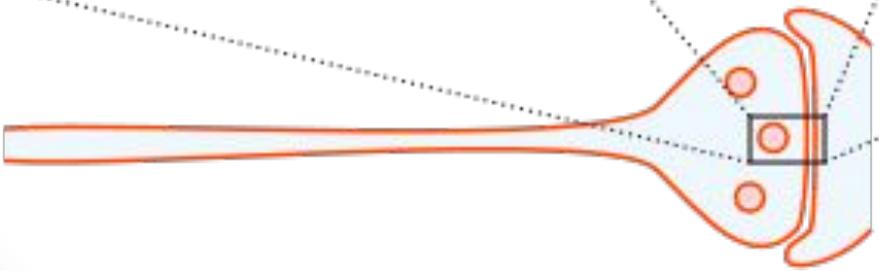
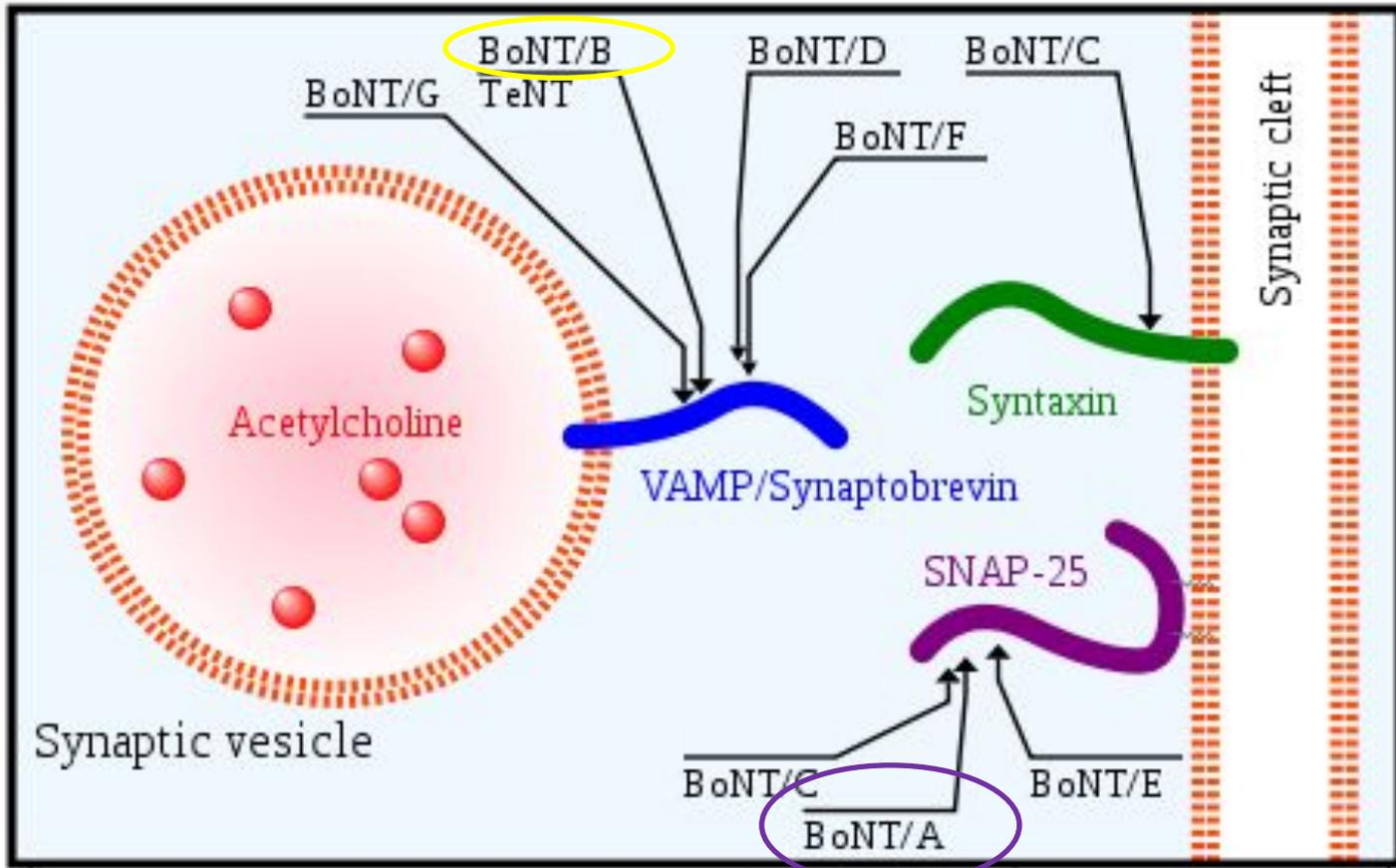
Схема строения ботулинического нейротоксина. Тяжелая (100 kDa) и легкая (50 kDa) цепи связаны между собой дисульфидным мостиком

Нервно-мышечная передача в норме



Механизм действия БТА

- Легкая цепь БТ, обладающая протеолитической активностью, расщепляет в цитозоле один из белков комплекса SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor), который отвечает за экзоцитоз везикул с АХ
- SNARE-комплекс — белковый комплекс, осуществляющий слияние внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной и состоит из трех белков: синаптобrevина, белка SNAP-25, и синтаксина
- Деактивация одного белка приводит к прекращению работы всего комплекса
- БТА повреждает белок SNAP-25
- Посредством деактивации белкового комплекса ботулотоксин блокирует выброс АХ в синаптическую щель, прекращая передачу возбуждения, что приводит к развитию вялого паралича поперечнополосатых мышечных волокнах и к атонии — в гладких

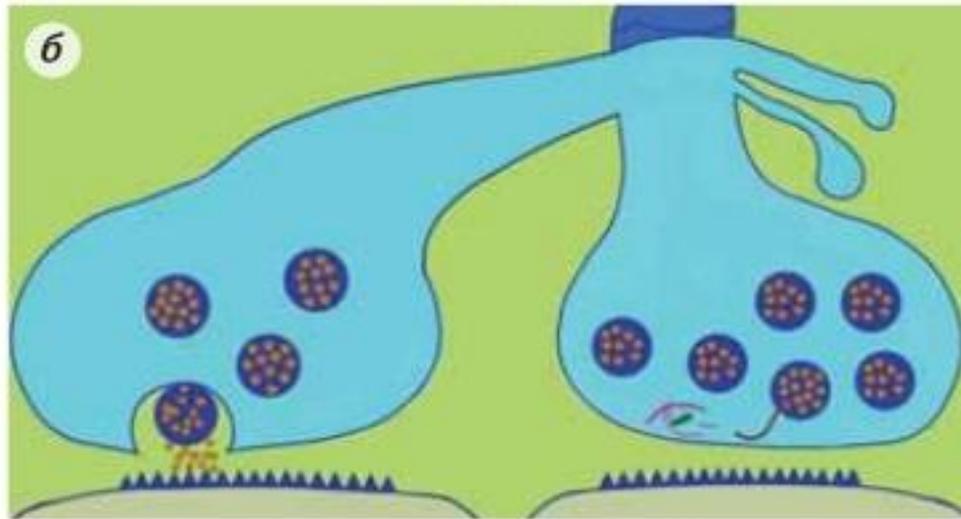
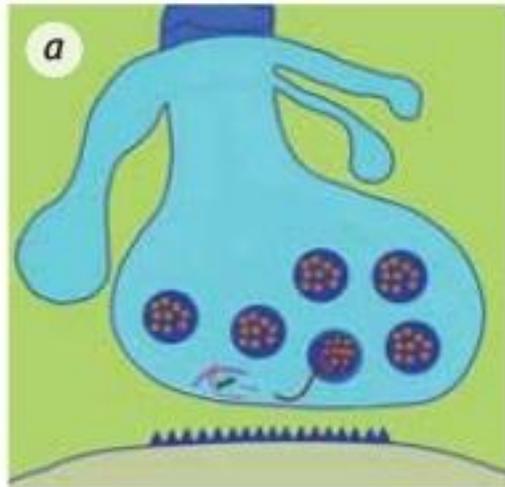


SNARE - комплекс

синаптобревин (VAMP, vesicle-associated membrane protein)

белок SNAP-25 (synaptosomal-associated protein)

синтаксин



Спрутинг в терминали двигательного аксона: рост новых терминалей (а), формирование нового нервно-мышечного соединения (б)

Препараты БТ

- Тип А

- Ботокс = онаботулотоксин А, Allergan (США)
- Диспорт = аботулотоксин А, Ipsen Pharma (Франция)
- Ксеомин = инкоботулотоксин А, Merz Pharma (Германия)
- Лантокс, Lanzhou Institute of Biological Products (Китай)



- Тип В

- Миоблок = римаботулотоксин В, Elan Pharmaceutical (США)



- Препараты вводятся в/м

Дозы и точки для инъекций определяются индивидуально для каждого пациента

Применяются различные методы контроля инъекций

Методы контроля инъекций

- метод анатомических ориентиров и пальпации;
- электромиографический контроль инъекций (ЭМГ);
- электростимуляция мышц (ЭС);
- ультразвуковой контроль инъекций (УЗ-контроль), который в последние годы получает все большее распространение среди врачей-инжекторов;
- компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которые не используются повсеместно в рутинной практике, а применяются строго по показаниям, а также в научных исследованиях.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания: миастения и миастеноподобные синдромы (в т.ч. синдром Ламберта-Итона), воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции, острое инфекционное заболевание, беременность и лактация, гемофилия.

Относительные противопоказания: отягощенный аллергоанамнез, прием миорелаксантов, антикоагулянтов, антибиотиков из группы аминогликозидов, тетрациклина, полимиксина (усиливают действие).

Смертельная доза для человека составляет 5000 МЕ Botox, что соответствует примерно 50 ампулам. Максимально допустимая однократная рекомендованная доза |



Побочные эффекты

Местные реакции: 2–5% — микрогематомы (до 7 дней), боль в месте инъекции (до 1 сут).

При лечении блефароспазма, гемифациального спазма: птоз (15–20%), слезотечение (0.5–1%), редко — эктропион, кератит, диплопия, энтропион. При инъекции в обе жевательные мышцы — дисфагия (2–5%).

*Как правило, указанные побочные эффекты не требуют дополнительной терапии и регрессируют в течение 1 мес после введения препарата.

Передозировка БТ

Симптомы передозировки ботулиническим токсином А:

- общая слабость
- птоз
- диплопия
- дисфагия и дизартрия
- парез дыхательной мускулатуры

Клиническая сфера применения БТА включает четыре группы синдромов:

- 1) гиперактивность поперечнополосатой мускулатуры (краниальные дистонии, цервикальные дистонии, писчий спазм, блефароспазм и другие **фокальные дистонии**, **спастичность**, **ДЦП**, тремор, тики)
- 2) гиперфункция экзокринных желез (гиперсалификация, гипергидроз, слезотечение)
- 3) гиперактивность мышц сфинктеров (ахалазия кардии, нарушение мочеиспускания - детрузорно-сфинктерная диссинергия)
- 4) болевые синдромы (головная боль напряжения, мигрень, лицевые боли и др.)



Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology



ABSTRACT

Objective: To update the 2008 American Academy of Neurology (AAN) guidelines regarding botulinum neurotoxin for blepharospasm, cervical dystonia (CD), headache, and adult spasticity.

Methods: We searched the literature for relevant articles and classified them using 2004 AAN criteria.

Results and recommendations: Blepharospasm: OnabotulinumtoxinA (onaBoNT-A) and incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A) are probably effective and should be considered (Level B). AbobotulinumtoxinA (aboBoNT-A) is possibly effective and may be considered (Level C). CD: AboBoNT-A and rimabotulinumtoxinB (rimaBoNT-B) are established as effective and should be offered (Level A), and onaBoNT-A and incoBoNT-A are probably effective and should be considered (Level B). Adult spasticity: AboBoNT-A, incoBoNT-A, and onaBoNT-A are established as effective and should be offered (Level A), and rimaBoNT-B is probably effective and should be considered (Level B), for upper limb spasticity. AboBoNT-A and onaBoNT-A are established as effective and should be offered (Level A) for lower-limb spasticity. Headache: OnaBoNT-A is established as effective and should be offered to increase headache-free days (Level A) and is probably effective and should be considered to improve health-related quality of life (Level B) in chronic migraine. OnaBoNT-A is established as ineffective and should not be offered for episodic migraine (Level A) and is probably ineffective for chronic tension-type headaches (Level B). *Neurology*® 2016;86:1818-1826

David M. Simpson, MD
Mark Hallett, MD
Eric J. Ashman, MD
Cynthia L. Comella, MD
Mark W. Green, MD
Gary S. Gronseth, MD
Melissa J. Armstrong,
MD
David Gloss, MD
Sonja Potrebic, MD, PhD
Joseph Jankovic, MD
Barbara P. Karp, MD
Markus Naumann, MD
Yuen T. So, MD, PhD
Stuart A. Yablon, MD

Correspondence to
American Academy of Neurology:
guidelines@aan.com

ДИСТОНИИ

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило повторяющихся, движений и/или патологических положений, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела.

* Дистонические движения, как правило, *однотипны* и имеют *вращательный характер*, могут проявляться *тремором*.

* Дистония обычно проявляется или усиливается при произвольных движениях и сопровождается *избыточной активацией мышц*.

Блефароспазм представляет собой неконтролируемый непроизвольный спазм мышц, вызывающий спонтанное смыкание век.

*Часто он нарушает зрение, приводя к функциональной слепоте.

*Может усиливаться при ярком свете и на фоне стресса.

Спастическая кривошея или цервикальная дистония сопровождается перемежающимися неконтролируемыми спазмами мышц шеи, часто в сочетании с сильными болями.

*** Шея может насильственно поворачиваться, наклоняться или изгибаться вперед, в сторону или назад.**

Писчий спазм – брахиальная дистония, сопровождающаяся непроизвольным сокращением и напряжением мышц руки, вследствие чего грубо изменяется почерк, происходит замедление скорости письма, а в ряде случаев письмо становится невозможным.

Оромандибулярная дистония
характеризуется насильственными
сокращениями челюсти и языка, что
затрудняет открывание и закрывание рта и
часто приводит к нарушениям жевания и
речи.

*Комбинация блефароспазма и
оромандибулярной дистонии носит
название синдрома Мейжа (Meige's
syndrome).

Спастическая дисфония – это фокальная дистония, поражающая голосовые мышцы гортани, что приводит к нарушению речи.

*Голос может становиться напряженным, хриплым, придушенным, с придыханием или переходить в шепот.

Гемифациальный спазм характеризуется пароксизмами непроизвольного сокращения мышц одной половины лица.

*Связан со сдавлением лицевого нерва в зоне его выхода из ствола головного мозга артерией, веной, реже аневризмой, АВМ, опухолью.

*Наличие нейроваскулярного конфликта возможно выявить при проведении *магнитно-резонансной томографии.*

Локальные инъекции БТА

рекомендуются в качестве **метода выбора** при лечении пациентов с **фокальной дистонией** с **максимальным уровнем доказательности** (уровень достоверности доказательств А, уровень убедительности рекомендаций I)

*Согласно клиническим рекомендациям ААН, при терапии цервикальной дистонии **абоботулотоксин типа А (Диспорт) и римаботулотоксин типа В (Миоблок) обладают уровнем достоверности доказательств А, онаботулотоксин типа А (Ботокс) и инкоботулотоксин типа А (Ксеомин) - уровнем достоверности доказательств В.**

В терапии блефароспазма
онаботулотоксин типа А и
инкоботулотоксин типа А обладают
уровнем достоверности доказательств В,
аботулотоксин типа А - уровнем
достоверности доказательств С.

*Для достижения устойчивой ремиссии и сохранения качества жизни препараты БГА должны быть назначены пациенту сразу же после постановки диагноза фокальной дистонии, они являются препаратами первой линии

*Инъекции следует проводить регулярно, в среднем каждые 3-4 мес

*Интервал между инъекциями может варьировать в зависимости от самочувствия пациента и может быть уменьшен до 6 нед либо увеличен

*Тактика «гибких интервалов» между инъекциями, «по запросу пациента», когда снижается эффект предыдущей инъекции.

После процедуры рекомендуется активное сокращение инъецированных мышц в течение 20 мин, в течение 1 ч пациент должен находиться под наблюдением в лечебном учреждении для контроля за развитием немедленных аллергических реакций.

В случае недостаточного эффекта, отмеченного в динамике, при последующих инъекциях осуществляются модификация схемы терапии и изменение дозы БТА, применяются дополнительные методы контроля инъекции, проводится консультирование с более опытным специалистом ботулинотерапии.

Спастичность

Спастичность – это нарушение сенсомоторного контроля из-за повреждения верхнего мотонейрона, проявляющееся в перемежающейся или длительной непроизвольной активации мышц

Группа EU-SPASM, 2006.

В основе повышения мышечного тонуса участвует несколько механизмов:

*поражение пирамидных и экстрапирамидных путей, в частности ретикулоспинального тракта, приводящее к снижению тормозного влияния на альфа-мотонейроны СМ;

*патологические изменения синапсов альфа-мотонейронов и вставочных нейронов, вызывающие их повышенную возбудимость;

*развивающаяся быстро мышечная реорганизация, выражающаяся в изменении состава мышцы и ее контрактильных свойств, генных изменениях и т.д.

Следствием этого является возникновение спастичности, гиперрефлексии, появление патологических рефлексов, первоочередная утрата наиболее тонких произвольных движений, а также биомеханические изменения в мышцах.

Наиболее часто при очаговых поражениях ЦНС формирование спастичности наблюдается в так называемых антигравитационных мышцах: сгибателях верхней и разгибателях нижней конечности.

Оценку мышечного тонуса у пациентов с синдромом спастичности рекомендуется проводить несколько раз, *желательно* в одно и то же время суток, в одном и том же месте, при одном и том же положении пациента и одним и тем же специалистом.

Для первичной оценки спастичности широко используется пятибалльная модифицированная шкала Эшворта (**Modified Ashworth Scale, MAS**), также в клинической практике используется модифицированная шкала Тардье (**Tardieu Scale**)

Модифицированная шкала Эшворта

Степень	Описание
0	Нет повышения мышечного тонуса
1	Легкое повышение мышечного тонуса, минимальное напряжение в конце амплитуды движения при сгибании или разгибании пораженной конечности
1+	Легкое повышение мышечного тонуса, которое проявляется при захватывании предметов и сопровождается минимальным сопротивлением (менее половины объема движения)
2	Более отчетливое повышение мышечного тонуса в большей части объема движения, но пассивные движения не затруднены
3	Значительное повышение мышечного тонуса – значительное затруднение пассивных движений
4	Ригидное сгибательное или разгибательное положение конечности

БТ при спастичности

- На сегодняшний день доказана эффективность ботулинотерапии в отношении снижения мышечного тонуса у пациентов с хронической спастичностью

Simpson, D.M., M. Hallett, E.J. Ashman, C.L. Comella, M.W. Green, G.S. Gronseth, M.J. Armstrong, D. Gloss, S. Potrebic, J. Jankovic, B.P. Karp, M. Naumann, Y.T. So, S.A. Yablon, Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2016. 86(19): p. 1818-26.

- В последние годы проведено несколько исследований, демонстрирующих эффективность ботулинотерапии и в ранние сроки после инсульта – при рано развивающейся спастичности - уже на 1-12 неделе

Rosales, R.L., K.H. Kong, K.J. Goh, W. Kumthornthip, V.C. Mok, M.M. Delgado-De Los Santos, K.S. Chua, S.J. Abdullah, B. Zakine, P. Maisonobe, A. Magis, K.S. Wong, Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2012. 26(7): p. 812-21.

Cousins, E., A. Ward, C. Roffe, L. Rimington, A. Pandyan, Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clinical rehabilitation*, 2010. 24(6): p. 501-13.

Хасанова, Д.Р., Н.Д. Агафонова, Применение различных доз ботулотоксина типа А в лечении ранней постинсультной спастичности руки. *ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ*, 2014. 10.

БТ при спастичности

- Независимо от сроков введения БТА, начало действия препарата при спастичности отмечается уже через 5-7 дней, а при повторных инъекциях и раньше, пик эффекта – снижение мышечного тонуса – наблюдается в среднем через 4-6 недель, а длительность действия БТА в среднем составляет 3-4 месяца, что дает время, так называемое, «терапевтическое окно» для моторного переучивания и функционального восстановления конечности

Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, A.o.C.P.I.i. Neurology, Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines.2009, London: RCP.

Gracies, J.M., A. Brashear, R. Jech, P. McAllister, M. Banach, P. Valkovic, H. Walker, C. Marciniak, T. Deltombe, A. Skoromets, S. Khatkova, S. Edgley, F. Gul, F. Catus, B.B. De Fer, C. Vilain, P. Picaut, Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. The Lancet. Neurology, 2015. 14(10): p. 992-1001.

Алгоритм лечения синдрома спастичности с применением ботулинотерапии включает в себя:

- постановку целей лечения;
- использование объективных методов оценки спастичности и клинического состояния больного;
- определение ключевых паттернов с выбором необходимых мышц, а также расчет общей дозы препарата и для каждой мышцы в отдельности;
- использование методов контроля инъекций: электромиостимуляция (ЭС), УЗ, ЭМГ и др.;
- последующее назначение комплекса реабилитационных мероприятий, в том числе пассивных и активных упражнений на растяжение.

Спастичность верхних конечностей у взрослых

Выводы

Установлено, что аботулинумтоксин А, инкоботулинумтоксин А и онаботулинумтоксин А являются эффективными и безопасными для уменьшения спастичности и **улучшения пассивной функции верхних конечностей у взрослых** (множественные исследования I класса для всех препаратов). Римаботулинумтоксин В вероятно эффективен и безопасен для уменьшения спастичности верхних конечностей у взрослых (одно исследование I класса).

К сожалению, недостаточно данных для определения улучшается ли **активная функция при спастичности верхних конечностей у взрослых** после введения аботулинумтоксина А, онаботулинумтоксина А, инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В.

Рекомендации

Аботулинумтоксин А, инкоботулинумтоксин А и онаботулинумтоксин А должны быть рекомендованы при локальных проявлениях спастичности верхних конечностей (уровень рекомендации А), а римаботулинумтоксин В в данном случае может быть рекомендован (уровень рекомендации В)

С 19 сентября 2016 года Минздрав РФ одобрил препарат БТ Релатокс (НПО «Микроген» РФ) для использования в неврологии по показанию «Лечение спастичности мышц верхней конечности после перенесенного ишемического инсульта».

*Работа по расширению показаний у препарата Релатокс® продолжается

Спастичность нижних конечностей у взрослых

Выводы

- Установлено, что аботулинумтоксин А и онаботулинумтоксин А являются эффективными и безопасными средствами для уменьшения спастичности нижних конечностей у взрослых (множественные исследования I класса). На сегодняшний день данных для определения эффективности инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В в улучшении активной функции или уменьшения спастичности нижних конечностей у взрослых недостаточно. **Также нет необходимого количества данных для определения, улучшается ли активная функция при спастичности нижних конечностей у взрослых после введения аботулинумтоксина А, онаботулинумтоксина А, инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В.**

Рекомендации

Онаботулинумтоксин А и аботулинумтоксин А должны быть рекомендованы при локальной спастичности нижних конечностей у взрослых, требующей лечения (уровень рекомендации А).

Данных для определения пользы от применения инкоботулинумтоксина А или римаботулинумтоксина В при указанной патологии на сегодня недостаточно

Головные боли

Механизмы анальгетического действия БТА

- 1) Ослабление длительного мышечного сокращения мышц в зоне инъекций БТА приводит к декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц; снижается высвобождение различных веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов.
- 2) Снижение (нормализация) активности мышечных веретен при устранении избыточного мышечного сокращения и, как не прямое следствие, снижение боли.
- 3) Ретроградный транспорт БТА и/или его метаболитов в ЦНС.
- 4) Подавление высвобождения не только ацетилхолина, но и других нейротрансмиттеров, таких как CGRP, субстанция P, что позволяет модулировать сенсорный афферентный поток.
- 5) Подавление нейрогенного воспаления – важного фактора патогенеза болевых синдромов.

Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Беломестова К.В. Ботулинический нейротоксин и хроническая мигрень: хемоденервация мышечных волокон или модуляция ноцицептивной системы? Нервно-мышечные болезни. 2013;(4):6-12.

Головные боли подразделяются на первичные, вторичные и смешанные. К первичным головным болям относится группа заболеваний, не связанных со структурным поражением или системным заболеванием нервной системы:

- *мигрень

- *головная боль напряжения

- *кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии

- * другие редкие первичные головные боли

(Согласно МКГБ 2013г.)

Наиболее распространенными формами первичных ГБ являются мигрень и головная боль напряжения (ГБН).

*Для лечения головной боли препараты ботулотоксина типа А обычно вводят в m. Procerus, билатерально в mm. Frontalis, Corrugator supercilii, Temporalis, Occipitalis и реже mm. Trapezius, Splenius capitis, Sternocleidomastoideus.

Используют две методики:

*«фиксированных точек»

*«следуя за болью» («follow the pain»), когда выбор точек для инъекций зависит от локализации боли или мышечного напряжения

*иногда используют комбинацию методик

Методика «фиксированных точек» чаще применяется при мигрени, а методика «следуя за болью» – при ГБН и хронической мигрени, оба подхода используются при смешанных головных болях

Мигрень

- Мигрень проявляется повторяющимися приступами пульсирующей ГБ умеренной или тяжелой интенсивности, длительностью 4–72 часа, преимущественно односторонней локализации (гемикрания), которая усиливается при обычной физической активности и обязательно сопровождается тошнотой (реже рвотой) и/или фотофобией, фонофобией.
- Возможны преходящие неврологические симптомы, которые обычно предшествуют приступу и длятся не более 60 минут (мигренозная аура).
- Хроническая мигрень (СМ) относится к приступам мигрени, длящимся 15 дней или более ежемесячно в течение по крайней мере 3 месяцев, при атаках продолжительностью 4 часа и более.
- Эпизодическая мигрень (ЭМ) относится к мигрени с меньшей частотой атак.

Для выявления предикторов благоприятного ответа на БТА исследовались особенности клинической картины мигрени и параметры инъекций (дозы, схемы и кратность введения).

Оказалось, что предикторами являются длительность заболевания (при длительности мигрени до 30 лет – результаты лечения лучше), а также качественные характеристики ГБ (сдавливающая/стискивающая боль – imploding или боль в области глазницы – ocular).

Головная боль напряжения

- Головная боль напряжения является самой распространенной формой первичных головных болей.
- Клиническая картина ГБН: монотонные, давящие, двусторонние, слабой или средней интенсивности, без вегетативных сопутствующих симптомов, не нарушают повседневную активность

Исследования последних лет показали относительно низкую эффективность БТА при данной нозологии

Таким образом, в настоящее время БТА наиболее часто используется в лечении первичных головных болей в следующих случаях:

- неэффективности стандартных схем лекарственной профилактической терапии;
- тяжелом течении мигрени (более 8 приступов в месяц);
- хронической мигрени и комбинированных хронических ежедневных головных болях
- при отказе пациента от ежедневного приема профилактических лекарственных препаратов;
- напряжении перикраниальных и шейных мышц.

Необходимо отметить, что каждое из вышеизложенных показаний в отдельности является достаточным для применения БТА.

Хроническая мигрень

Выводы

- Онаботулотоксинум А устанавливается как безопасный и эффективный для уменьшения количества дней головной боли у пациентов с хронической мигренью (2 исследования I класса) и, вероятно, эффективен для улучшения качества жизни (1 исследование I класса)
- Недостаточно доказательств для сопоставления эффективности БТ с эффектом перорального профилактического топирамата.

Рекомендации

- Онаботулотоксинум А следует предлагать пациентам с хронической мигренью в качестве варианта лечения, с целью увеличения количества дней без головной боли (уровень А), и таким образом улучшить качество жизни пациентов (уровень В).

Эпизодическая мигрень

Вывод

- Онаботулотоксинум А не эффективен для лечения ЭМ (3 исследования I класса, 2 из отчета за 2008 год)

Рекомендация

- Онаботулотоксин А не следует предлагать в качестве лечения для ЭМ (уровень А)

ГБН

- Не было выявлено никаких новых исследований, которые изменили бы заключение руководства 2008 года => инъекция ВоNT, вероятно, неэффективна для лечения хронических головных болей типа напряжения (2 исследования I класса).

Заключение

- Таким образом, вызываемая БТА химическая денервация явилась революционным решением для лечения многих заболеваний, таких как дистонии, гемифациальный спазм, ДЦП, постинсультная спастичность и другие состояния, некоторые формы недержания мочи, локального гипергидроза, хроническая мигрень и др.
- Успешное использование БТА при разных болевых синдромах еще больше расширяет диапазон его применения в медицине.
- Постоянное уточнение механизма действия БТА открывает новые возможности для его терапевтического использования.