

Применение IncobotulinumtoxinA для лечения сialорреи у пациентов с детским церебральным параличом

Куренков А.Л.¹, Кузенкова Л.М.¹, Черников В.В.¹, Бурсагова Б.И.¹, Нежелская А.А.¹, Артеменко А.Р.²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сialоррея является серьезной медицинской проблемой: она трудно поддается лечению и может приводить к тяжелым осложнениям. Почти всегда хроническая сialоррея сопровождается ограничением контактов ребенка со сверстниками, нарушениями социализации, значительным снижением качества жизни. Сегодня ботулинотерапия может быть тем эффективным инструментом, который в значительной степени уменьшает проявления сialорреи.

Целью нашей работы была оценка опыта применения препарата Ксеомин (IncobotulinumtoxinA) в лечении сialорреи у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича (ДЦП).

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находилось 24 ребенка с ДЦП, из них 14 (58,3%) девочек и 10 (41,7%) мальчиков, с разными формами заболевания: 4 (16,6%) – со спастическим гемипарезом, 6 (25,0%) – со спастической диплегией и 14 (58,3%) – со спастическим тетрапарезом. Инъекции IncobotulinumtoxinA выполнялись под ультразвуковым контролем билатерально в околоушные и подчелюстные слюнные железы в общей дозе от 40 до 100 ЕД (min 1,3, max 4,5 ЕД/кг массы тела). Для оценки эффективности лечения применяли Шкалу оценки влияния слюнотечения и Шкалу изменения общего впечатления через 1, 3 и 6 мес после инъекций IncobotulinumtoxinA.

Результаты и обсуждение. Ботулинотерапия приводила к значимому снижению выделения слюны из полости рта через 1 и 3 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA, что было оценено по снижению среднего балла по Шкале оценки влияния слюнотечения с $78,6 \pm 9,6$ (min 62, max 95; 95% ДИ 74,6–82,7) до $48,7 \pm 6,7$ (min 25, max 61; 95% ДИ 45,8–51,6) и $52,7 \pm 8,5$ (min 22, max 65; 95% ДИ 49,1–56,3) соответственно и по положительной оценке по Шкале изменения общего впечатления до плюс $1,3 \pm 0,8$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 1,0–1,6) и плюс $1,0 \pm 0,7$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 0,8–1,3) соответственно. У 4 (16,6%) пациентов были отмечены нежелательные явления, которые были квалифицированы как легкие у трех пациентов (не требовали специального лечения и полностью купировались в течение 6 сут) и умеренной степени выраженности у одного пациента (также не требовало специального лечения и полностью купировалось в течение 3 нед).

Заключение. У большинства (79,1%) пациентов с ДЦП можно добиться высокой эффективности в снижении сialорреи, и этот эффект сохраняется как минимум в течение 3 мес.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; сialоррея; слюнотечение; IncobotulinumtoxinA; ботулинотерапия; Шкала оценки влияния слюнотечения; Шкала изменения общего впечатления.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для цитирования: Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Черников ВВ и др. Применение IncobotulinumtoxinA для лечения сialорреи у пациентов с детским церебральным параличом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-52-59

IncobotulinumtoxinA in the treatment of sialorrhea in patients with infantile cerebral palsy

Kurenkov A.L.¹, Kuzenkova L.M.¹, Chernikov V.V.¹, Bursagova B.I.¹, Nezhelskaya A.A.¹, Artemenko A.R.²

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow; ²I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2, Lomonosovsky prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Sialorrhea is a severe medical problem that is difficult to treat, which can lead to serious complications. In almost all cases, chronic sialorrhea is accompanied by a restriction of the child's contacts with peers, socialization difficulties, and a significant decrease in the quality of life. Nowadays, botulinum therapy can be an effective tool that significantly reduces sialorrhea manifestation.

Objective: to evaluate the effectiveness of Xeomin (incobotulinumtoxinA) in the treatment of sialorrhea in patients with spastic infantile cerebral palsy (ICP).

Patients and methods. We enrolled 24 children with ICP (14 (58.3%) females, and 10 (41.7%) males) with various disease forms: 4 (16.6%) – with spastic hemiparesis, 6 (25.0%) – with spastic diplegia, and 14 (58.3%) – with spastic quadriplegia. IncobotulinumtoxinA injections were performed bilaterally in the parotid and submandibular salivary glands under ultrasound control at a total dose of 40–100 U (min 1.3, max 4.5 U/kg of body weight). IncobotulinumtoxinA. The Drooling Impact (DIS) and the Global Impression of Change Scale (GICS) were used 1, 3 and 6 months after IncobotulinumtoxinA injections to assess treatment effectiveness.

Results and discussion. *Botulinum toxin therapy resulted in a significant decrease in saliva discharge from the oral cavity 1 and 3 months after IncobotulinumtoxinA injections, which was demonstrated by a reduction in mean DIS score from 78.6 ± 9.6 (min 62, max 95 points; 95% CI 74.6–82.7) to 48.7 ± 6.7 (min 25, max 61 points; 95% CI 45.8–51.6) and 52.7 ± 8.5 points (min 22, max 65; 95% CI 49.1–56.3), respectively, as well as an increase in delta GICS score up to $+1.3 \pm 0.8$ (min 0, max 3 points; 95% CI 1.0–1.6) and $+1.0 \pm 0.7$ points (min 0, max 3 points; 95% CI 0.8–1.3), respectively. Adverse events were observed in 4 patients (16.6%), which were classified as mild in 3 patients (did not require special treatment and completely stopped within six days) and moderate in 1 patient (also did not require special treatment and completely stopped within three weeks).*

Conclusion. *In the majority (79.1%) of patients with ICP, it is possible to achieve high efficiency in reducing sialorrhea and this effect persists for at least 3 months.*

Keywords: *infantile cerebral palsy; sialorrhea; salivation; IncobotulinumtoxinA; botulinum therapy; Drooling Impact Scale; Global Impression of Change Scale.*

Contact: *Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com*

For reference: *Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Chernikov VV, et al. IncobotulinumtoxinA in the treatment of sialorrhea in patients with infantile cerebral palsy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-52-59*

Детский церебральный паралич (ДЦП) является неврологическим заболеванием, при котором страдают многие системы организма: нарушается работа центральной нервной системы с контролем произвольных движений, страдают структура и функция мышц, развиваются вторичные ортопедические нарушения, возникают нарушения зрения и слуха, отмечаются нарушения когнитивных функций и речи, формируется структурная эпилепсия, возникают белково-энергетическая недостаточность и другие нарушения [1]. Двигательные нарушения безусловно определяют основную тяжесть состояния ребенка и прогноз для его физического развития, обучения, социализации [2].

Однако негативное влияние отдельных нарушений жизнедеятельности при ДЦП (например, такого как сialоррея) может быть очень значительным [3]. Это связано с тем, что сialоррея является сложной медицинской проблемой, для которой характерно развитие многочисленных осложнений. Одними из первых при постоянно присутствующей сialоррее развиваются водно-электролитные нарушения, связанные с обезвоживанием из-за потери жидкости, электролитов и белка со слюной [4]. Также достаточно быстро присоединяется развитие периорального дерматита, а при выраженной сialоррее зачастую наблюдается поражение кожи рук, шеи и груди [5]. Если также наблюдается так называемая задняя сialоррея, когда слюна вследствие нарушения нейромышечной регуляции и несовершенства рефлекторного акта глотания при ДЦП стекает по задней стенке глотки, то у пациентов отмечаются частые поперхивания. В этой ситуации возможны повторные эпизоды аспирации слюны с развитием тяжелых аспирационных пневмоний [6].

Помимо чисто медицинских нарушений, сialоррея отрицательно влияет на социальные аспекты жизни пациентов и членов их семей: приводит к ограничению социальных контактов ребенка, повышает нагрузку на ухаживающих лиц вследствие необходимости частой смены и стирки одежды ребенка, уборки и очищения от слюны предметов мебели, игрушек и т. д., таким образом значимо снижая качество жизни ребенка и его окружения [3].

До 0,6% детей в общей популяции имеют клинически значимую хроническую сialоррею (слюнотечение) [7]. Среди пациентов с ДЦП избыточное слюнотечение отмечается в 10–38% случаев [8]. Причиной сialорреи может быть избыточная продукция слюны – так называемая идиопатическая гиперсаливация или гиперсаливация, обусловленная прие-

мом некоторых лекарственных средств. При большинстве форм ДЦП, в том числе при всех спастических формах, сialоррея обусловлена дискоординацией механизмов контроля перемещения слюны в полости рта и нарушениями акта глотания при произвольном или пищевом стимуле [6]. В специальном исследовании было проведено сравнение слюноотделения у здоровых детей и пациентов с разными формами ДЦП (n=100) [9]. Авторами было показано, что выделение слюны как околоушной, так и подчелюстной слюнными железами одинаково у здоровых детей и их сверстников со спастическими формами ДЦП. Исключение составили пациенты с дискинетической формой заболевания, у которых было выявлено достоверно большее выделение слюны околоушной и подчелюстной слюнными железами, а также был повышен коэффициент слюнотечения, отражающий процент времени, в течение которого у пациента наблюдается слюнотечение. Поэтому сегодня сialоррея у пациентов с дискинетической формой ДЦП рассматривается как избыточная продукция слюны, которая развивается вследствие гиперкинетических движений оральной мускулатуры [6].

В лечении хронической сialорреи у детей существует несколько терапевтических подходов: инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в слюнные железы; применение гликопирролата – быстродействующего антагониста мускариновых рецепторов пролонгированного действия; оральные моторные упражнения; оральная сенсомоторная терапия; поведенческая терапия; аппликация гиосциновых пластырей; хирургические методы лечения [7, 10]. Согласно недавнему системному обзору, посвященному методам лечения ДЦП и основанному на оценке доказательных клинических исследований, наилучшие результаты для коррекции слюнотечения были отмечены для препаратов БТА [10]. Первая публикация об использовании этого терапевтического подхода при ДЦП относится к 2001 г. [11], когда были представлены отдельные клинические наблюдения. В последующие десять лет появилось много публикаций, посвященных применению инъекций препаратов БТА при сialоррее у детей [12–14]. А уже в 2013 г., по результатам обзора опубликованных клинических исследований, лечение сialорреи при ДЦП с помощью метода ботулинотерапии было признано эффективным (*уровень доказательности В*) [15]. К настоящему времени имеется большое число публикаций, посвященных применению препаратов БТА для лечения сialорреи у детей с ДЦП – это описания клинических случаев,

открытые исследования и многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые длительные клинические исследования с большим числом наблюдений, выполненные в соответствии со всеми критериями доказательной медицины [16–18]. На основании результатов самого крупного клинического исследования – проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах с открытым периодом продления (*Sialorrhea Pediatric Xeomin Investigation, SIPEXI*) Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в декабре 2020 г. предоставило разрешение на применение препарата Ксеомин в терапии хронической сialорей у детей и подростков в США [18]. В начале 2021 г. Минздрав России одобрил новое показание для препарата БТА Ксеомин – «Хроническая сialорей у детей в возрасте от 2 до 18 лет»¹, что открывает широкие возможности применения этого лекарственного средства для лечения избыточного слюнотечения у детей с различными нозологическими формами, в том числе при ДЦП.

Целью нашей работы была оценка опыта применения препарата Ксеомин (*IncobotulinumtoxinA*) в лечении сialорей у пациентов с ДЦП.

Пациенты и методы. На базе отделения психоневрологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей Минздрава России с апреля 2017 г. по апрель 2021 г. было проведено открытое исследование.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие спастической формы ДЦП (спастический тетрапарез, спастическая диплегия или гемипаретическая форма), независимо от уровня больших моторных функций (*Gross Motor Function Classification System, GMFCS*);
- 2) наличие избыточного слюнотечения (хронической сialорей) в течение ≥ 6 мес;
- 3) значение, полученное по Шкале оценки влияния слюнотечения (*The Drooling Impact Scale, DIS*), > 50 баллов;
- 4) возраст пациента на момент проведения инъекции от 2 до 18 лет;
- 5) информированное согласие родителя (законного представителя) ребенка на проведение инъекций БТА по показаниям, выходящим за пределы официально зарегистрированных;
- 6) комплаентность родителей к выбранному лечению и согласие на проведение всех запланированных через 1, 3 и 6 мес контрольных осмотров.

Шкала оценки влияния слюнотечения представляет собой опросник из 10 пунктов, каждый из которых оценивается родителем ребенка значением от 0 до 10 баллов [19]. Отсутствие признака обозначается как 0, а максимальная его выраженность – как 10 баллов. Наибольшее значение по этой шкале составляет 100 баллов, что соответствует постоянно присутствующей хронической сialорее с максимально выраженным негативным влиянием на ребенка и ухаживающее лицо в течение последней недели перед заполнением опросника.

Критериями не включения пациентов в исследование являлись:

- 1) предшествующая ботулинотерапия, проведенная менее чем за 6 мес до включения в исследование, в том числе для лечения спастичности;
- 2) предшествующее хирургическое лечение по поводу избыточного слюнотечения;
- 3) выраженные проявления дистонии или хореоатетоза в мышцах головы и шеи.

Под нашим наблюдением находилось 24 ребенка с ДЦП: 14 (58,3%) девочек и 10 (41,7%) мальчиков. Распределение по формам ДЦП: 4 (16,6%) – спастический гемипарез, 6 (25,0%) – спастическая диплегия и 14 (58,3%) – спастический тетрапарез. Распределение пациентов по системе GMFCS (уровни): II – 5 (20,8%), III – 5 (20,8%), IV – 9 (37,5%), V – 5 (20,8%). Средний возраст пациентов составил $8,0 \pm 3,7$ года (от 2 до 17 лет); средняя масса тела пациентов – 21,4 [15,3; 23,7] кг (min 10,4, max 62,0 кг).

Все дети поступали в отделение психоневрологии НМИЦ здоровья детей для проведения комплексного лечения, которое включало реабилитационные мероприятия и, при наличии показаний, ботулинотерапию. Включенные в исследование пациенты не получали ботулинотерапию ранее для лечения сialорей или имели опыт применения препаратов БТА для лечения двигательных нарушений, но не ранее чем за 6 мес до включения в исследование. Перед проведением процедуры ботулинотерапии ребенок осматривался как минимум двумя врачами, прошедшими обучение и сертифицированными для использования препаратов БТА, для определения показаний к выполнению инъекций. Родители или опекуны подписывали специально разработанный протокол информированного согласия, который включал диагноз ребенка, его возраст и массу тела, полный протокол процедуры с указанием дозы препарата для каждой слюнной железы, общей дозы на процедуру и дозы на 1 кг массы тела. Непосредственно перед инъекциями препарат восстанавливался 0,9% раствором натрия хлорида до содержания 50 ЕД *IncobotulinumtoxinA* (Ксеомина) в 1 мл. Для инъекций использовали инсулиновые шприцы с длиной иглы 12 мм. Введение *IncobotulinumtoxinA* осуществляли под ультразвуковым контролем точности проведения инъекций.

Суммарная доза *IncobotulinumtoxinA* на процедуру для коррекции сialорей колебалась в пределах от 40 до 100 ЕД (min 1,3, max 4,5 ЕД/кг массы тела). При повторных инъекциях доза *IncobotulinumtoxinA* для некоторых пациентов могла быть увеличена, но все равно не превышала 100 ЕД на процедуру для введения в слюнные железы.

После выполнения инъекций *IncobotulinumtoxinA* все пациенты проходили контрольные осмотры через 1, 3 и 6 мес после выполнения инъекций. Помимо определения баллов по Шкале оценки влияния слюнотечения во время контрольного осмотра, каждый ребенок был оценен родителями по Шкале изменения общего впечатления (*Global Impression of Change Scale, GICS*) с 7-балльной градацией общего впечатления (-3 – значительное ухудшение; -2 – умеренно выраженное ухудшение; -1 – минимальное ухудшение; 0 – без изменений; +1 – минимальное улучшение; +2 – умеренно выраженное улучшение; +3 – значительное улучшение) [20].

На использование препарата Ксеомин по незарегистрированным показаниям было получено согласие локального этического комитета НМИЦ здоровья детей и добро-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксеомин (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

вольное информированное согласие законных представителей пациентов. Это было необходимо, так как большинство пациентов были включены в наше исследование до момента одобрения Минздравом России показания «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет» для препарата БТА Ксеомин.

Статистический анализ был проведен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (США) version 26.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Большинство показателей подчинялись нормальному распределению и описывались с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), минимума и максимума (min, max) и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость различий количественных показателей в трех и более группах оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) путем расчета F-критерия Фишера. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе. Для сравнения значений показателя на разных этапах наблюдения применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая. Статистические значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Общая доза IncobotulinumtoxinA на процедуру инъекций в слюнные железы во всей группе пациентов с ДЦП составила $65,8 \pm 18,6$ ЕД (min 40, max 100; 95%ДИ 57,9–73,7) и $3,2 \pm 0,7$ ЕД/кг (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 2,9–3,6) при расчете на 1 кг массы тела. Распределение общей дозы в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS представлено в табл. 1.

Пациентов с GMFCS I в нашей выборке не было.

Средние дозы IncobotulinumtoxinA были рассчитаны для каждой слюнной железы и представлены в табл. 2.

Средний балл по Шкале оценки влияния слюнотечения для всей группы пациентов до начала терапии составил $78,6 \pm 9,6$ (min 62, max 95; 95% ДИ 74,6–82,7). На фоне лечения была отмечена статистически значимая положительная динамика в виде снижения среднего балла по Шкале оценки влияния слюнотечения, которая была максимально выражена через 1 мес после проведения инъекций

Таблица 1.

Распределение общей дозы IncobotulinumtoxinA на процедуру инъекций в слюнные железы в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS

Table 1.

Total IncobotulinumtoxinA dose for the salivary gland injection procedure distribution, depending on the diagnosis and Gross Motor Function Classification System (GMFCS) level

Показатель	Возраст, годы	Общая доза, ЕД	Общая доза, ЕД/кг массы тела
Гемипаретическая форма	$8,3 \pm 3,0$ (min 5, max 12; 95% ДИ 3,5–13)	$67,5 \pm 9,6$ (min 60, max 80; 95% ДИ 52,3–82,7)	$3,4 \pm 0,5$ (min 3, max 4; 95% ДИ 2,7–4,1)
Спастическая диплегия	$8,2 \pm 5,1$ (min 2, max 17; 95% ДИ 2,8–13,5)	$71,7 \pm 22,3$ (min 40, max 100; 95% ДИ 48,3–95,1)	$3,3 \pm 1,1$ (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 2,1–4,5)
Спастический тетрапарез	$7,8 \pm 3,5$ (min 2, max 13; 95% ДИ 5,7–9,8)	$62,9 \pm 19,4$ (min 40, max 100; 95% ДИ 51,7–74,1)	$3,2 \pm 0,6$ (min 2,1, max 4,1; 95% ДИ 2,8–3,5)
p	0,967	0,634	0,834
GMFCS II	$10,4 \pm 4,2$ (min 7, max 17; 95% ДИ 5,2–15,6)	$78,0 \pm 14,8$ (min 60, max 100; 95% ДИ 59,6–96,4)	$3,2 \pm 1,2$ (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 1,7–4,7)
GMFCS III	$6,0 \pm 3,0$ (min 2, max 9; 95% ДИ 2,3–9,7)	$62,0 \pm 17,9$ (min 40, max 90; 95% ДИ 39,8–84,2)	$3,5 \pm 0,5$ (min 2,8, max 4,1; 95% ДИ 2,9–4,1)
GMFCS IV	$7,4 \pm 3,5$ (min 4, max 13; 95% ДИ 4,7–10,2)	$64,4 \pm 20,7$ (min 40, max 100; 95% ДИ 48,5–80,3)	$3,4 \pm 0,6$ (min 2,5, max 4,1; 95% ДИ 2,9–3,9)
GMFCS V	$8,4 \pm 3,8$ (min 2, max 12; 95% ДИ 3,6–13,2)	$60,0 \pm 18,7$ (min 40, max 90; 95% ДИ 36,8–83,2)	$2,8 \pm 0,5$ (min 2,1, max 3,3; 95% ДИ 2,2–3,4)
p	0,299	0,667	0,213

Таблица 2.

Дозы IncobotulinumtoxinA для околоушной и подчелюстной слюнных желез (n=24), ЕД

Table 2.

IncobotulinumtoxinA doses for parotid and submandibular salivary glands (n=24)

Железа	M±SD	95% ДИ	Min; max
Околоушная слюнная:			
ЕД	$16,1 \pm 4,7$	14,2–18,1	10; 25
ЕД/кг массы тела	$0,8 \pm 0,2$	0,7–0,9	0,3; 1,1
Подчелюстная слюнная:			
ЕД	$16,8 \pm 4,9$	14,7–18,8	10; 25
ЕД/кг массы тела	$0,8 \pm 0,2$	0,7–0,9	0,3; 1,2

Таблица 3. *Изменения значений по Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS*

Table 3. *Drooling Impact Scale score changes after IncobotulinumtoxinA injections into the salivary glands, depending on the diagnosis and GMFCS level*

Показатель	До терапии (0)	Через 1 мес (1)	Через 3 мес (2)	Через 6 мес (3)	p
Гемипаретическая форма	82,0±3,2 (min 79, max 86; 95% ДИ 77,0–87,0)	50,5±3,4 (min 47, max 55; 95% ДИ 45,1–55,9)	56,5±6,2 (min 49, max 64; 95% ДИ 46,6–66,4)	71,3±6,4 (min 63, max 78; 95% ДИ 61,1–81,4)	p=0,011 p ₀₋₁ =0,003 p ₀₋₂ =0,014
Спастическая диплегия	81,5±11,1 (min 65, max 95; 95% ДИ 69,8–93,2)	50,0±4,4 (min 44, max 57; 95% ДИ 45,4–54,6)	54,3±5,8 (min 48, max 65; 95% ДИ 48,3–60,4)	73,8±8,3 (min 66, max 83; 95% ДИ 65,1–82,5)	p=0,001 p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₂ =0,014 p ₃₋₁ =0,004
Спастический тетрапарез	76,4±10,0 (min 62, max 89; 95% ДИ 70,7–82,2)	47,6±8,4 (min 25, max 61; 95% ДИ 42,8–52,5)	50,9±9,9 (min 22, max 63; 95% ДИ 45,2–56,6)	65,4±15,5 (min 18, max 79; 95% ДИ 56,4–74,3)	p<0,001 p ₀₋₁ ,0,001 p ₀₋₂ ,0,001 p ₃₋₁ ,0,001
GMFCS II	80,0±8,9 (min 65, max 87; 95% ДИ 68,9–91,1)	51,4±2,2 (min 49, max 55; 95% ДИ 48,7–54,1)	55,6±5,7 (min 49, max 64; 95% ДИ 48,5–62,7)	72,4±7,7 (min 63, max 81; 95% ДИ 62,8–82,0)	p=0,004 p ₀₋₁ ,0,001 p ₀₋₂ ,0,014 p ₃₋₁ ,0,014
GMFCS III	83,4±8,6 (min 76, max 95; 95% ДИ 72,7–94,1)	49,0±5,0 (min 44, max 57; 95% ДИ 42,9–55,2)	54,8±6,4 (min 48, max 65; 95% ДИ 46,8–62,8)	73,2±7,8 (min 66, max 83; 95% ДИ 63,5–82,9)	p=0,002 p ₀₋₁ ,0,001 p ₀₋₂ ,0,014 p ₃₋₁ ,0,014
GMFCS IV	80,3±8,6 (min 65, max 89; 95% ДИ 73,8–86,9)	45,4±8,4 (min 25, max 52; 95% ДИ 39,0–51,9)	48,4±10,9 (min 22, max 60; 95% ДИ 40,1–56,8)	63,8±18,9 (min 18, max 79; 95% ДИ 49,3–78,3)	p<0,001 p ₀₋₁ ,0,001 p ₀₋₂ ,0,001 p ₀₋₃ ,0,045 p ₃₋₁ ,0,014
GMFCS V	69,4±9,0 (min 62, max 82; 95% ДИ 58,2–80,6)	51,6±7,6 (min 42, max 61; 95% ДИ 42,2–61,0)	55,2±6,5 (min 48, max 63; 95% ДИ 47,1–63,3)	68,2±7,1 (min 61, max 78; 95% ДИ 59,5–77,0)	p=0,008 p ₀₋₁ ,0,003 p ₃₋₁ ,0,003

IncobotulinumtoxinA – до 48,7±6,7 балла (min 25, max 61; 95% ДИ 45,8–51,6; p<0,001); изменения через 3 мес после инъекций также были значительными – 52,7±8,5 балла (min 22, max 65; 95% ДИ 49,1–56,3; p<0,001), а через 6 мес после инъекций снижение суммы баллов также наблюдалось, но в значительно меньших значениях – 68,5±13,0 балла (min 18, max 83; 95% ДИ 63,0–74,0; p=0,034). Изменения по

Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне лечения в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS представлены в табл. 3. Как видно из приведенных данных, к 6-му месяцу после проведения ботулинотерапии происходило достоверное повышение среднего балла по Шкале оценки влияния слюнотечения, что указывало на увеличение проявлений сиалореи.

Таблица 4. *Изменения по Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне лечения в целом по группе пациентов с ДЦП через 1, 3 и 6 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA*

Table 4. *Drooling Impact Scale score changes in subgroups of patients with ICP 1, 3 and 6 months after IncobotulinumtoxinA injections*

Динамика по Шкале оценки влияния слюнотечения	Через 1 мес, n (%)	Через 3 мес, n (%)	Через 6 мес, n (%)
Неудовлетворительная	1 (4,2)	1 (4,2)	14 (58,3)
Удовлетворительная	4 (16,7)	6 (25,0)	9 (37,5)
Хорошая	5 (20,8)	10 (41,7)	0
Отличная	14 (58,3)	7 (29,2)	1 (4,2)

Для того чтобы результаты лечения были более наглядными, мы представили изменения по Шкале оценки влияния слюнотечения по простой четырехбалльной системе измерений: как неудовлетворительные – если снижение баллов отмечалось в диапазоне от 0 до 10; как удовлетворительные – от 10 до 20 баллов; как хорошие – от 20 до 30 баллов; как отличные – более 30 баллов. Изменения по Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне лечения в целом по группе пациентов с ДЦП через 1, 3 и 6 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA представлены в табл. 4. Таким образом, наилучшие результаты по коррекции сиалореи у детей со спастическими

формами ДЦП были получены через 1 и 3 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы.

По Шкале изменения общего впечатления через 1, 3 и 6 мес после проведения ботулинотерапии были установлены положительные баллы с тенденцией к снижению — плюс $1,3 \pm 0,8$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 1,0–1,6), плюс $1,0 \pm 0,7$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 0,8–1,3) и плюс $0,3 \pm 0,7$ балла (min -1, max 3; 95% ДИ от -0,1 до 0,6) соответственно ($p_{1мес-6мес} < 0,001$; $p_{3мес-6мес} = 0,001$). Таким образом, по мнению родителей, через 6 мес после проведения ботулинотерапии положительный эффект практически нивелируется и интенсивность сиалореи возвращается к прежнему уровню у большинства детей с ДЦП. Динамика по Шкале изменения общего впечатления на фоне лечения в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS представлена на рис. 1 и 2 соответственно.

У одной пациентки со спастическим тетрапарезом на фоне инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы было отмечено почти полное купирование избыточного слюноотечения, что сохранялось до 6 мес. Еще у одного пациента со спастическим тетрапарезом ботулинотерапия не привела к значимым изменениям и проявления сиалореи остались практически прежними.

Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у четырех пациентов (16,6%). У двух пациентов (8,3%) наблюдались явления назофарингита, у одного пациента (4,1%) — повышение температуры и еще у одного пациента (4,1% случаев) — изменение вязкости слюны. НЯ были квалифицированы как легкие у трех пациентов (не требовали специального лечения и полностью купировались в течение 6 сут) и умеренной степени выраженности у одного пациента (также не требовало специального лечения и полностью купировалось в течение 3 нед).

Обсуждение. При обсуждении ботулинотерапии одним из важнейших вопросов является общая доза препарата на процедуру инъекций, так как от этого зависит не только ожидаемая эффективность лечения, но и его безопасность. В нашем исследовании общая доза IncobotulinumtoxinA для инъекций в слюнные железы (околоушная и подчелюстная с двух сторон) в целом по всей группе пациентов с ДЦП составила $65,8 \pm 18,6$ ЕД (min 40, max 100; 95% ДИ 57,9–73,7) и $3,2 \pm 0,7$ ЕД/кг (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 2,9–3,6) при расчете на 1 кг массы тела. Общая доза препарата и доза препарата на 1 кг массы тела достоверно не различались у пациентов с разными формами ДЦП ($p=0,634$ и $p=0,834$ соответственно), а также при разных уровнях GMFCS ($p=0,667$ и $p=0,213$ соответственно). Наибольшая общая доза IncobotulinumtoxinA, которая рассчитывалась на 1 кг массы тела, использовалась у пациентов с GMFCS III и IV. В недавно завершеном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании влияния терапии IncobotulinumtoxinA на хроническую сиалорею у детей и подростков (60% которых имели ДЦП) SIPEXI максимальная общая доза препарата составляла не более 75 ЕД [18]. У детей более младшего возраста (и если ребенок весил менее 30 кг) общая доза рассчитывалась в соответствии с массой тела и примерно соответствовала 2 ЕД/кг [21]. В нашем исследовании инъекции IncobotulinumtoxinA выполнялись в околоушные и подчелюстные слюнные железы с двух сторон, а общая доза распределялась примерно одинаково — 1:1. При этом сегодня

нет единого мнения относительно того, в какие слюнные железы следует проводить инъекции препаратов БТА и как распределять общую дозу. Опубликованы работы, в которых для уменьшения сиалореи при ДЦП авторы проводили ботулинотерапию только в околоушные слюнные железы [22, 23]. В противовес этим исследованиям имеются публикации, обосновывающие необходимость инъекций препаратов БТА только в подчелюстные слюнные железы [17, 24, 25], так как именно эти слюнные железы обеспечивают слюноотделение вне приема пищи и уменьшение их секреции не будет отрицательно сказываться на пищеварении. Третий подход в отношении инъекций в слюнные железы для коррекции сиалореи — проводить инъекции препаратов БТА в околоушные и подчелюстные железы с двух сторон [18, 26–28]. Существует мнение, что использование соотношения общей дозы препарата БТА 3:2 в околоушную и подчелюстную железы с обеих сторон позволяет избежать проблем с глотанием, вызванных сгущением слюны из-за чрезмерного уменьшения потока слюны во время жевания и приема пищи [26].

В нашем исследовании для оценки эффективности лечения избыточного слюноотечения у пациентов с ДЦП были использованы две шкалы — Шкала оценки влияния

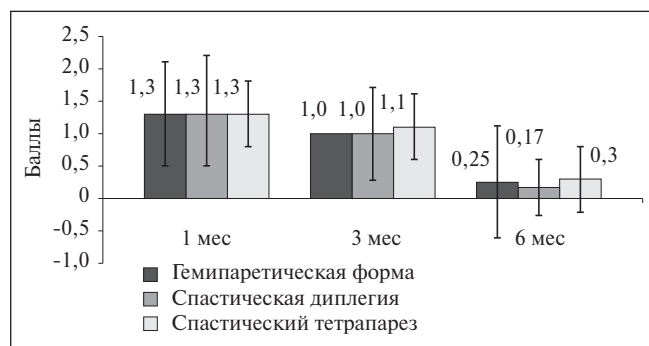


Рис. 1. Динамика по Шкале изменения общего впечатления на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы в зависимости от диагноза, $M \pm SD$
Fig. 1. Global Impression of Change Scale score changes after IncobotulinumtoxinA injections into the salivary glands, depending on the diagnosis, $M \pm SD$

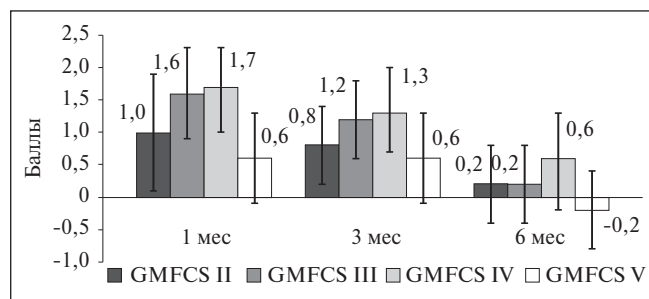


Рис. 2. Динамика по Шкале изменения общего впечатления на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы в зависимости от уровня по GMFCS
Fig. 2. Global Impression of Change Scale score changes after IncobotulinumtoxinA injections into the salivary glands, depending on GMFCS level

слюнотечения и Шкала изменения общего впечатления. Эти шкалы позволили наглядно показать снижение выделения слюны из полости рта через 1 и 3 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA. Описание эффективного применения Шкалы оценки влияния слюнотечения для количественной оценки избыточного слюнотечения у детей с ДЦП было сделано S.M. Reid и соавт. [19, 27], после чего эта шкала неоднократно применялась в исследованиях для определения эффективности ботулинотерапии при сиалорее [13, 29, 30]. Как было показано в предыдущих исследованиях, уменьшение более чем на 20 баллов по Шкале оценки влияния слюнотечения при проведении инъекций препаратов БТА в слюнные железы говорит о хорошей эффективности [30], что полностью совпадает с нашими данными на фоне применения IncobotulinumtoxinA. Шкала изменения общего впечатления в последнее время также часто используется для оценки динамики лечения сиалорее [18, 31, 32]. Изменения по Шкале изменения общего впечатления, полученные в нашей работе на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы у пациентов с ДЦП, в целом совпадают с результатами исследования SIPEXI, где был использован несколько отличающийся протокол применения IncobotulinumtoxinA [18]. Конечно, стандартом измерения выделения слюны могут считаться количественные методы, например определение скорости нестимулированного слюноотделения или полуколичественные методы, например расчет коэффициента слюнотечения. Однако, как показали недавние исследования, результаты лечения препаратом БТА (на примере IncobotulinumtoxinA) могут быть сопоставимы как

при оценке количественным методом измерения выделения слюны, так и при помощи шкал [18, 20].

В нашем исследовании НЯ наблюдались в небольшом числе случаев – у четырех пациентов (16,6%), все они полностью купировались и не требовали специального лечения. Эти данные сопоставимы с результатами исследования SIPEXI – НЯ отмечались в 18,2% случаев в группе получавших IncobotulinumtoxinA и в 15,3% случаев в группе получавших плацебо; ни у одного пациента не было выявлено серьезных НЯ и не наблюдалось НЯ, связанных с лечением, которые привели бы к выбыванию из исследования [33].

Ограничениями нашей работы являются использование формата открытого исследования (без плацебо-контроля), относительно небольшая выборка пациентов, применение в оценке результатов лечения только шкал (Шкалы оценки влияния слюнотечения и Шкалы изменения общего впечатления), без привлечения количественных методов измерения выделения слюны.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что у большинства (79,1%) пациентов с ДЦП можно добиться высокой эффективности в снижении сиалорее и этот эффект сохраняется в течение как минимум 3 мес. Крайне важно, что в настоящее время в Российской Федерации для одного из препаратов БТА (Ксеомин) инъекции при хронической сиалорее у детей входят в перечень официальных показаний. Применяя этот препарат у детей в рекомендованных дозах и схеме введения, можно проводить эффективное и безопасное лечение, которое при повторных инъекциях может быть использовано для достижения долгосрочного улучшения при хронической сиалорее у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 7;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
- Himmelmann K, Panteliadis CP. Clinical Characteristics. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral palsy: A Multidisciplinary Approach*. 3rd ed. Cham: Springer, 2018. P. 75-87.
- Intagliata V, Stevenson R. Feeding and nutrition. In: Dan B, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L, eds. *Cerebral palsy: science and clinical practice*. London: Mac Keith Press; 2014. P. 601-16.
- Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013 May 21;5(5):1010-31. doi: 10.3390/toxins5051010
- Dias BL, Fernandes AR, Maia Filho HS. Sialorrhea in children with cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(6):549-58. doi: 10.1016/j.jped.2016.03.006
- Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, et al. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):409-14. doi: 10.1007/s00431-011-1570-y
- Fairhurst CB, Cockerill H. Management of drooling in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011 Feb;96(1):25-30. doi: 10.1136/adc.2007.129478. Epub 2010 Jul 30.
- Johnson H, Scott A. Saliva Management. In: Cichero JAY, Murdoch BE, eds. *Dysphagia: Foundation, Theory and Practice*. Chichester – New York – Weinheim – Brisbane – Toronto – Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2006. P. 126-9.
- Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel LJ, et al. Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control? *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jun;51(6):454-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03243.x. Epub 2009 Feb 3.
- Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
- Jongerijs PH, Rotteveel JJ, van den Hoogen F, et al. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur J Pediatr*. 2001 Aug;160(8):509-12. doi: 10.1007/s004310100784
- Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, et al; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:109-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03131.x
- Rodwell K, Edwards P, Ware RS, Boyd R. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Nov;54(11):977-87. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04370.x. Epub 2012 Sep 5.
- Носко АС, Зыков ВП, Комарова ИБ. Коррекция сиалорее в нейропедиатрии. Фокус на препаратах ботулинического токсина типа А как метод первого ряда выбора. *Детская и подростковая реабилитация*. 2013;21(2):33-8. [Nosko AS, Zykov VP, Komarova IB. Correction of sialorrhea in neuropediatrics. Focus on botulinum toxin type A preparations as a first-line method of choice. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2013;21(2):33-8 (In Russ.)].
- Naumann M, Dressler D, Hallett M, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon*. 2013;67:141-52. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.10.020
- Lungren MP, Halula S, Coyne S, et al. Ultrasound-guided botulinum toxin type A salivary gland injection in children for refractory sialorrhea: 10-year experience at a large tertiary children's hospital. *Pediatr Neurol*. 2016 Jan;54:70-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.014. Epub 2015 Sep 28.

17. Van Hulst K, van Der Burg JJ, Jongerius PH, et al. Changes in severity and impact of drooling after submandibular gland botulinum neurotoxin A injections in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):354-62. doi: 10.1111/dmcn.14391. Epub 2019 Nov 14.
18. Berweck S, Kim H, Banach M, et al; on behalf of the SIPEXI Study Group. Efficacy of Incobotulinumtoxin/A in the treatment of 6- to 17-year-old children and adolescents with chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability. *Toxicon*. 2020;190:S7-S8.
19. Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Feb;52(2):e23-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03519.x. Epub 2009 Oct 15.
20. Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):e1982-e1991. doi: 10.1212/WNL.0000000000007368. Epub 2019 Mar 27.
21. Berweck S, Bonikowski M, Banach M, et al; on behalf of the SIPEXI Study Group. Efficacy and safety of Incobotulinumtoxin/A in the treatment of 2- to 5-year-old children with chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability. *Toxicon*. 2020;190:S8-S9.
22. Savarese R, Diamond M, Elovic E, Millis SR. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 Apr;83(4):304-11; quiz 312-4, 336. doi: 10.1097/01.phm.0000104680.28335.b9
23. Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jan;111(1):79-82. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.001. Epub 2008 Nov 1.
24. Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, et al. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):620-7. doi: 10.1542/peds.2003-1104-L
25. Erasmus CE, Scheffer AR, van Hulst K, et al. Does motor performance matter in botulinum toxin efficacy for drooling? *Pediatr Neurol*. 2011;45(2):95-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.02.011
26. Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Nov;48(11):883-7. doi: 10.1017/S0012162206001939
27. Reid SM, Johnstone BR, Westbury C, et al. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Feb;50(2):123-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.02010.x
28. Sürmelioglu Ö, Dagkiran M, Tuncer Ü, et al. The effectiveness of botulinum toxin type A injections in the management of sialorrhea. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2018;56(2):111-3. doi: 10.5152/tao.2018.2411
29. Tiigimäe-Saar J, Leibur E, Kolk A, et al. Use of botulinum neurotoxin A in uncontrolled salivation in children with cerebral palsy: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(12):1540-5. doi: 10.1016/j.ijom.2012.09.015
30. Ключкова ОА, Куренков АЛ, Каримова ХМ и др. Сиалоррея у пациентов с детским церебральным параличом: эффективность применения ботулинотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):398-406.
- [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KhM, et al. Drooling in patients with cerebral palsy: the effectiveness of botulinum toxin A treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(4):398-406 (In Russ.)].
31. Isaacson SH, Ondo W, Jackson CE, et al; MYSTICOL Study Group. Safety and efficacy of rimabotulinumtoxinB for treatment of sialorrhea in adults: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020 Apr 1;77(4):461-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4565
32. Sales HF, Cerqueira C, Vaz D, et al. The impact of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in children with cerebral palsy secondary to Congenital Zika Syndrome: an observational study. *Neurol Res*. 2021 Jan;43(1):54-60. doi: 10.1080/01616412.2020.1820698. Epub 2020 Sep 11.
33. Berweck S, Bonikowski M, Kim H, et al; on behalf of the SIPEXI Study Group. Safety of Incobotulinumtoxin/A in the treatment of 6- to 17-year-old children and adolescents with chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability. *Toxicon*. 2020;190:S8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.06.2021/23.07.2021/25.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merz. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Merz. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Черников В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Нежельская А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8032-6665>

Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>



У МЕНЯ ЕСТЬ ЦЕЛЬ

Моя цель — уверенно смотреть вперед, как раньше

Пациентка с цервикальной дистонией



**А какая цель у Вас и Ваших пациентов?
Мы стремимся вывести комплексную терапию БТА
на следующий (NEXT) уровень. Вместе.**

- Networking specialists¹: Укрепление сотрудничества между неврологами и другими специалистами по выполнению инъекций БТА
- Education²: Обучение технике выполнения инъекций в условиях клинической практики на международном уровне
 - Xeomin³ (Ксеомин): Единственный ботулинический токсин типа А, очищенный от комплексообразующих белков
 - Team⁴: Разработка и реализация проектов осуществляется сплоченной командой, в которую входят менеджеры Мерц,
 - врачи и сотрудники клиник.

NEXT

Мерц, Ваш надежный партнер в БТА терапии

Networking specialists¹ - сеть специалистов (пер. с англ. яз)
Education² - образование (пер. с англ. яз)
Xeomin³ - Ксеомин
Team⁴ - команда (пер. с англ. яз)

Материал предназначен для сотрудников здравоохранения