

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Постинсультная спастичность в значительной степени ограничивает двигательные возможности пациентов, затрудняет уход за больными, способствует формированию болевых синдромов. В статье приведены современные представления о патогенезе церебральной спастичности, обсуждаются основные лечебно-реабилитационные мероприятия. Подробно рассматривается возможность использования ботулинического токсина типа А для коррекции повышенного мышечного тонуса у пациентов, перенесших инсульт.

Ключевые слова: постинсультная спастичность, патогенез, лечение, ботулинотерапия.

O.E. ZINOVYEVA, MD, Prof., V.A. GOLOVACHEVA, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
QUESTIONS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF POST-STROKE SPASTICITY

Post-stroke spasticity considerably limits the ability to move for patients, hinders nursing, and contributes to the formation of pain syndromes. The article tells about the current understanding of the pathogenesis of cerebral spasticity, and discusses baseline treatment and rehabilitation activities. Administration of botulinum toxin type A for managing increased muscle tone in patients with stroke is considered in detail.

Keywords: post-stroke spasticity, pathogenesis, treatment, botulinum therapy.

Спастичность, определяемая как скорость-зависимое увеличение сопротивления мышцы при ее пассивном растяжении, является одним из наиболее распространенных двигательных дефектов у пациентов, перенесших инсульт. В течение первого года после инсульта частота встречаемости спастичности составляет от 17 до 43% [1, 2]. Как правило, спастичность сопровождает развитие пареза в соответствующих мышцах, однако строгой взаимосвязи между выраженностью указанных симптомов нет, что делает необходимым отдельно оценивать степень пареза и спастичности, а также их вклад в развитие двигательных нарушений [3]. Восстановление утраченных двигательных функций максимально в течение первых 2–3 мес. с момента инсульта, затем темпы восстановления значительно снижаются [4]. В дальнейшем возможно нарастание спастичности в пораженных конечностях. У перенесших инсульт пациентов спастичность выявлялась через 3 мес. в 19%, а через 12 мес. – в 21–39% случаев, при этом только в руке – в 15%, только в ноге – в 18%, одновременно в руке и ноге – в 67% случаев [5].

Классическим клиническим вариантом спастического пареза после инсульта является гемипарез с формированием позы Вернике – Манна: плечо приведено к туловищу, предплечье согнуто, кисть пронирована и согнута, бедро и голень разогнуты, стопа – в положении подошвенного сгибания. Из-за «удлинения» ноги больной вынужден при ходьбе заносить ее через сторону, описывая полукруг. Данные изменения возникают вследствие повышения тонуса преимущественно в антигравитационных группах мышц. Однако в ряде случаев наблюдаются другие варианты распределения повышенного мышечного тонуса, например гиперпронация предплечья с разгибанием пальцев, причудливые установки кисти и пальцев, повышение тонуса в мышцах-сгибате-

лях ноги, гиперсупинация предплечья и разгибателей кисти [6].

Вопросы патогенеза постинсультной спастичности (ПС) остаются до конца неизученными. Известно, что данный симптомокомплекс является следствием ряда структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе и на уровне периферического нейромоторного аппарата. Так, при спастичности наряду с активацией корковых зон, участвующих в организации движения и экстрапирамидных путей ствола головного мозга, возникает структурно-функциональная реорганизация сегментарного аппарата спинного мозга [7, 8]. Вследствие нарушения мозгового кровообращения и формирования дефекта вещества головного мозга меняется функциональная активность коры как с пораженной, так и с клинически интактной стороны, происходит формирование новых нейрональных связей, расширяется зона представленности пораженной части тела в моторной и сенсорной коре, при этом возникает дисбаланс между внутрикоровым возбуждением и торможением в сторону преобладания возбуждения [9].

Спастичность не является результатом поражения какой-либо одной нисходящей двигательной системы или дисфункцией одного нейрохимического механизма. Как правило, она возникает вследствие снижения активности нескольких спинальных ингибиторных систем, а также в результате повышения возбудимости некоторых сегментарных образований

В ответ на указанные изменения происходит активация экстрапирамидных путей ствола головного мозга, которые начинают генерировать спонтанную активность, не связанную с моторной активностью коры [7, 9].

Основными возбуждающими медиаторами нервной системы, участвующими в регуляции мышечного тонуса, являются глутамат и аспартат, воздействующие на N-метил-D-аспартат (NMDA) и другие типы рецепторов. Основным тормозным нейротрансмиттером является гамма-аминомасляная кислота. В спинном мозге ГАМК выполняет функции ингибиторного трансммиттера как на пресинаптических, так и на постсинаптических рецепторах, располагающихся на мембранах мотонейронов и интернейронов. Пресинаптическое торможение, опосредуемое ГАМК-А и ГАМК-В рецепторами, приводит к уменьшению притока афферентных импульсов к мотонейронам и интернейронам. Постсинаптическое торможение через активацию постсинаптических ГАМК-А-рецепторов снижает активность как мотонейронов, так и интернейронов, а через активацию ГАМК-В-рецепторов – только активность интернейронов [10]. Установлено, что приблизительно 25% спинальных пресинаптических терминалей являются глицинергическими. На уровне сегментарного аппарата спинного мозга глицин является медиатором рекуррентного и реципрокного торможения. Наряду с этим, глицин может потенцировать действие возбуждающих аминокислот, выполняя функцию нейромодулятора в сложном комплексе глутаматных рецепторов [11]. Определенную роль в реализации нарушений мышечного тонуса играют также серотонинергические и норадренергические системы ствола головного мозга, которые могут оказывать как возбуждающее, так и тормозное влияние на уровне спинальных нейрональных сетей [10].

Нарушение нейронального контроля скелетных мышц приводит к трансформации их белковой структуры, прежде всего миозинового фенотипа, а также к изменению свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов). В результате в мышце значительно увеличивается доля «быстрых», но легко утомляемых волокон, а ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур

Известно, что спастичность не является результатом поражения какой-либо одной нисходящей двигательной системы или дисфункцией одного нейрхимического механизма. Как правило, она возникает вследствие снижения активности нескольких спинальных ингибиторных систем, а также в результате повышения возбудимости некоторых сегментарных образований. В литературе обсуждается функциональное состояние «сегментарных сетей» спинного мозга и их роль в регуляции мышечного тонуса. Образуются новые контакты между нейронами спинного мозга и нисходящими путями головного мозга, что сопровождается повышением рефлекторной возбудимости на сегментарном уровне и формированием «динамических» феноменов спастичности в виде клонусов и синкинезий [12].

Одним из методов оценки функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга является изучение параметров Н-рефлекса, представляющего рефлекторный ответ мышцы на раздражение чувствительных волокон периферического нерва. Установлено, что при спастичности зона вызывания Н-рефлекса значительно расширяется [13]. Вклад рефлекторной возбудимости в увеличение мышечного тонуса достигает максимума между 1 и 3 мес. после перенесенного инсульта. После 3 мес. структурные изменения скелетных мышц усиливают сопротивление, возникающее в мышце при ее растяжении, что, как предполагается, является ведущим механизмом усиления спастичности [8, 13]. Нарушение нейронального контроля скелетных мышц приводит к трансформации их белковой структуры, прежде всего миозинового фенотипа, а также к изменению свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов). В результате в мышце значительно увеличивается доля «быстрых», но легко утомляемых волокон, а ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур [3, 14].

У пациентов с мышечными контрактурами после церебрального инсульта не выявлено связи между увеличенным пассивным сопротивлением растяжению и рефлексом растяжения. Таким образом, увеличение пассивного сопротивления за счет изменения структуры мышц вносит больший вклад в развитие контрактуры, нежели рефлекторная гипервозбудимость. В основе увеличения пассивного сопротивления растяжению могут быть изменения структуры мышечных волокон и/или организации экстрацеллюлярного матрикса, представленного различными белками (коллагены, эластин, фибронектин) [15].

Спастичность различных групп мышц неоднозначно влияет на функциональную активность пациента. Например, спастичность четырехглавой мышцы бедра в условиях пареза может способствовать поддержанию вертикальной позы за счет сохранения опорной функции ноги. В то же время спастичность мышц кисти всегда ограничивает ее функциональные возможности. В целом постинсультная спастичность оказывает негативное влияние на двигательную активность пациента. Помимо непосредственного ухудшения двигательных функций, спастичность может способствовать развитию постинсультного болевого синдрома в области плеча, распространенность которого варьирует от 16% в раннем восстановительном периоде до 36% в позднем восстановительном периоде [16].

Клинически спастичность выявляется при исследовании пассивных движений в конечности как повышенное сопротивление мышцы в ответ на ее быстрое растяжение. Влияние ПС на качество жизни пациента исследуется индивидуально по нескольким параметрам. Прежде всего, определяется степень спастичности в покое, для чего используется модифицированная шкала Эшуорта, недостатком которой является высокая доля субъективности при оценке врачом параметров спастичности. Кроме того, оценивается функциональное состояние конечности при движениях, а также наличие сопутствующих спастичности симптомов, таких как боли, патологиче-

ские синкинезии. Клиническая симптоматика при ПС должна оцениваться как врачом, так и пациентом, а также лицами, ухаживающими за больным. С учетом всех перечисленных факторов разрабатывается план лечебно-реабилитационных мероприятий для конкретного пациента. Лечение мышечной спастичности требует комплексного и этапного подхода, являясь в настоящее время мультидисциплинарной проблемой. Задачами нейрореабилитации при ПС являются: улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных мышечных спазмов, облегчение ухода за пациентом, устранение косметического дефекта.

Помимо непосредственного ухудшения двигательных функций, спастичность может способствовать развитию постинсультного болевого синдрома в области плеча, распространенность которого варьирует от 16% в раннем восстановительном периоде до 36% в позднем восстановительном периоде

Спектр лечебных мероприятий при постинсультной спастичности велик, однако эффективность их порой недостаточна. Возможно, это связано с поздним началом лечения, после развития структурных изменений скелетных мышц, поддерживающих и усугубляющих спастич-

ность. Однако необходимо учитывать и то, что повышенный мышечный тонус нередко облегчает стояние и ходьбу у больных, перенесших инсульт, при этом пациенты со значительно выраженным гемипарезом могут достигать существенной функциональной независимости. Чем меньше степень пареза в конечности, тем больше вероятность, что адекватная терапия спастичности улучшит двигательные функции.

Такие методы, как лечебная гимнастика и физиотерапия, наиболее эффективны в раннюю фазу возникновения спастичности и направлены на активацию естественных процессов восстановления [17]. Широко используются лечение положением, тепловые процедуры, ультразвук, фонофорез, чрескожная электростимуляция нервов, транскраниальная магнитная стимуляция, применение ортопедических аппаратов. К сожалению, положительный эффект нелекарственных методов носит непродолжительный характер. С целью уменьшения спастичности и улучшения функции пораженных конечностей возможно использование аппаратов электростимуляции для постоянного применения. В настоящее время в клинической практике используются приборы для электростимуляции во время ходьбы, способствующие улучшению трофики мышц, коррекции мышечного тонуса, восстановлению двигательного стереотипа [18]. Популярная в нашей стране иглорефлексотерапия не доказала своей эффективности в контролируемых исследованиях [19].

БОТОКС®
Комплекс ботулинического токсина типа А-гаммаглютинин
Направленное Сенсомоторное Действие

**Свобода движения
Жизнь без боли
Уверенность в результате**



Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрени), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости



Дисфункция мочевого пузыря недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субверинального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза



Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, вызываемым позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинэргической терапии



Цервикальная дистония (спастическая кривошея)



Фокальная спастичность запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность голенистопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «канючья стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детскими церебральными параличами

реклама

1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голенистопа

RU/014/2016

Ботокс® – П N 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айрланд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холдинговый переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26; по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Allergan

В лечении спастичности используются лекарственные препараты, модифицирующие супраспинальные и/или спинальные ингибиторные влияния на тонический рефлекс, или собственно рефлекторный путь. Наиболее широко используются миорелаксанты – тизанидин, баклофен, диазепам, толперизон. Их лечебный эффект обусловлен тормозным воздействием на спинальные интернейроны и стволовые центры, участвующие в регуляции мышечного тонуса. К побочным действиям миорелаксантов центрального действия относится седативный и гипотензивный эффект, нередко ограничивающий применение данных препаратов в клинической практике [20–22].

Задачами нейрореабилитации при постинсультной спастичности являются: улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных мышечных спазмов, облегчение ухода за пациентом, устранение косметического дефекта

В случаях когда мышечный спазм носит преимущественно локальный характер, более оправданно использование ботулинического токсина, доказавшего свою эффективность в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [23–25]. Наиболее хорошо изученным препаратом этой группы является Ботокс. Его действие при внутримышечном введении вызвано блокированием нервно-мышечной передачи, обусловленным подавлением высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель. В России применяется ботулотоксин типа А, блокирующий транспортный белок ацетилхолина SNAP 25. Выделение трофических факторов в пресинаптическом окончании при этом не нарушается, и не возникает атрофии мышцы даже после повторных инъекций препарата. При использовании ботулотоксина в случаях с умеренной спастичностью отмечается снижение мышечного тонуса и увеличение объема движений в паретичной конечности [26]. Проведенные исследования показали, что ботулотоксин типа А (Ботокс) блокирует высвобождение нейромедиаторов, таких как глутамат и субстанция Р, что объясняет анальгетический эффект препарата, который нередко развивается раньше, чем миорелаксирующий. В настоящее время установлено, что действие ботулотоксина не ограничивается локальной миорелаксацией. Ботулинический токсин оказывает воздействие на терминали чувствительных волокон различных модальностей, способствуя уменьшению афферентного потока к спинному мозгу, что приводит к снижению возбудимости спинальных интернейронов. Ботулотоксин не оказывает прямого нейрохимического воздействия на структуры ЦНС, т. к. не проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффект от введения ботулинического токсина типа А сохраняется в среднем 2–6 мес. [27]. Определены оптимальные дозировки ботулотоксина для различных мышц, формирующих спастический симптомокомплекс.

Анализ проведенных контролируемых исследований свидетельствует об эффективности ботулотоксина типа А (Ботокса) в комплексной терапии постинсультной спастичности верхней и нижней конечности. По мнению большинства авторов, наибольшая эффективность препарата отмечается при его использовании в ранние сроки реабилитации (до 3 мес.) после церебрального инсульта с целью предупреждения развития спастичности. Анализ результатов лечения показал, что оптимальным является использование ботулинотерапии в комплексе реабилитационных мероприятий, обеспечивающих восстановление навыков самообслуживания и препятствующих развитию контрактур [28–30].

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного проспективного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с открытой фазой BEST (Botox Economic Spasticity Trial) [31]. В исследование было включено 273 пациента с постинсультной спастичностью в руке и/или в ноге. Период наблюдения составил 52 нед., из них 22–34 нед. продолжалась двойная слепая фаза лечения, затем следовала открытая фаза. В течение двойной слепой стадии исследования пациенты после рандомизации получали либо ботулотоксин типа А, либо плацебо в сочетании со стандартным лечением. В дальнейшем, в период открытой фазы исследования, все пациенты могли получать ботулотоксин типа А. Количество больных, у которых отмечалось уменьшение спастичности в сочетании с увеличением объема пассивных движений в пораженных конечностях, было достоверно выше в группе ботулинотерапии. Установлено также, что в группе пациентов, получавших ботулинический токсин типа А, достоверно чаще, чем в группе плацебо, отмечалось восстановление основных навыков самообслуживания (умывание, одевание, прием пищи и т. п.). Вероятность восстановления важнейших повседневных навыков

В настоящее время установлено, что действие ботулотоксина не ограничивается локальной миорелаксацией. Ботулинический токсин оказывает воздействие на терминали чувствительных волокон различных модальностей, способствуя уменьшению афферентного потока к спинному мозгу, что приводит к снижению возбудимости спинальных интернейронов

была обратно пропорциональна времени, прошедшему от момента развития инсульта. В то же время результаты исследования показали, что даже отсроченная ботулинотерапия может повысить эффективность лечения. В целом результаты исследования BEST подтвердили эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А у пациентов с постинсультной спастичностью. Частота возникновения нежелательных эффектов (локальная мышечная слабость, болезненность мышц) уменьшалась при повторных введениях Ботокса.

На сегодняшний день при неэффективности вышеперечисленных методов лечения спастичности используются хирургические методы коррекции с целью уменьшения афферентных сигналов к ЦНС, эфферентных сигналов к скелетным мышцам, а также устранения мышечных

В случаях когда мышечный спазм носит преимущественно локальный характер, более оправданно использование ботулинического токсина, доказавшего свою эффективность в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях

контрактур. Оперативное вмешательство возможно на разных уровнях – головном мозге, спинном мозге, периферических нервах и мышцах. У пациентов с ПС хирургическое лечение проводится редко, однако при развитии

контрактур оперативное вмешательство на мышцах или сухожилиях нередко является единственным методом коррекции спастичности [32].

Установлено, что наиболее резистентен к лечению биомеханический компонент спастичности, поэтому вопрос о назначении специальной антиспастической терапии, в т. ч. ботулинотерапии, должен быть решен как можно раньше, до развития выраженных структурно-функциональных изменений скелетных мышц. Многочисленные контролируемые исследования доказали целесообразность применения ботулинического токсина типа А в комплексной терапии постинсультной спастичности. Использование ботулотоксина в сочетании с нелекарственными методами лечения, такими как лечебная гимнастика, массаж, электромиостимуляция, значительно повышает эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных, перенесших инсульт.



ЛИТЕРАТУРА

- Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke*, 2012, 43(1): 3132-3136.
- Ryu J, Lee J, Lee S et al. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. *Top Stroke Rehabil*, 2010, 17: 380-8.
- O'Dwyer N.J., Ada L., Neilson P.D. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain*, 1996, 119: 1737-1749.
- Pantano P, Formisano R, Ricci M et al. Motor recovery after stroke. Morphological and functional brain alterations. *Brain*, 1996, 119: 1849-1857.
- Sommerfeld D, Eek E, Svensson A. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*, 2004, 35: 134-9.
- Кадыхов А.С., Шахпаронова Н.В. Спастичность как проблема двигательной реабилитации: роль миорелаксантов. *Неврология и ревматология*, 2014, 1: 56-59.
- Blicher JU, Jakobsen J, Andersen G et al. Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study. *Neurorehabil. Neural Repair*, 2009, 23: 486-493.
- Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*, 2005, 31: 535-551.
- Lotze M, Markert J, Sauseng P et al. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neuroscience*, 2006, 26: 6096-6102.
- Завалишин И.А., Бархатова В.П. Спастичность. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1997, 97(3): 68-70.
- Клюшников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Спастический синдром в неврологии. Возможности толперизона (Мидокалма) в терапии спастических проявлений нейроваскулярных синдромов. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2009, 3: 39-44.
- Milanov I. Clinical and neurophysiological correlations of spasticity. *Funct Neurol*, 1999, 14: 193-201.
- Huang CY, Wang CH, Hwang IS. Characterization of the mechanical and neural components of spastic hypertonia with modified H reflex. *J Electromyogr Kinesiol.*, 2006, 16: 384-391.
- Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Яхно Н.Н., и др. Изменения скелетных мышц при постинсультной спастичности. *Неврологический журнал*, 2011, 4: 19-26.
- Chardon MK, Suresh NL, Rymer WZ. An evaluation of passive properties of spastic muscles in hemiparetic stroke survivors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 2010: 2993-2996.
- Ситнова М.А., Есин О.Р., Ресин Р.Г. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения. *Практическая медицина*, 2014, 2: 53-57.
- Matsumoto S, Kawahira K, Etoh S et al. Short-term effects of thermotherapy for spasticity on tibial nerve F-waves in post-stroke patients. *Int. J. Biometeorol.*, 2006, 50(4): 243-250.
- Thrasher TA, Popovic MR. Functional electrical stimulation of walking: function, exercise and rehabilitation. *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2008, 51: 452-460.
- Fink M, Rollnik JD, Bijak M et al. Needle acupuncture in chronic poststroke leg spasticity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004, 85(4): 667-672.
- Mohammad Y, Zahra G, Hanieh M et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iranian journal of neurology*, 2013, 12(2): 47-50.
- Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. *European journal of physiology and rehabilitation medicine*, 2010, 46(3): 401-410.
- Yazdchi M, Ghasemi Z, Moshayedi H et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iranian journal of neurology*, 2013, 12(2): 47-50.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*, 1995, 45: 712-717.
- Rashear AB, Gordon MF, Elovic E et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347: 395-400.
- Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007, 78: 845-848.
- Cardoso E, Pedreira G, Prazeres A et al. Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke? *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2007, 65(3-A): 592-595.
- Парфенов В.А. Применение ботулинического токсина при постинсультной спастичности. *Клиническая геронтология*, 2001, 7(3-4): 46-49.
- Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of Botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*, 2000, 31: 2402-2406.
- Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxin. *Turk J Med Rehab*, 2007, 53(Suppl 2): 6-12.
- Хатькова С.Е. Использование ботулотоксина (ботокс) при лечении больных с постинсультной спастичностью. *Журн. неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*, 2009, 109(6): 87-90.
- Ward AB, Wissel J, Borg J et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: The Botox Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med*, 2014, 46: 504-513.
- Barnes MR. Management of spasticity. *Age and Ageing*, 1998, 27: 239-245.