

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.31-008.6-085:615.456:615.919:579.852.13

Сойхер М.И.¹, Орлова О.Р.¹, Сойхер М.Г.², Мингазова Л.Р.², Сойхер Е.М.², Шершнева Д.В.²

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БОТУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ КУПИРОВАНИИ МИОГЕННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва;

²Центр Междисциплинарной Стоматологии и Неврологии, 119146, г. Москва

В статье описывается клинико-экономическая оценка эффективности лечения миогенного стоматологического синдрома с использованием препаратов ботулинического нейротропина по сравнению со стандартной терапией (миорелаксантов и шинотерапии) в течение 4 мес. Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis CER), является часто используемым методом фармакоэкономического анализа. Основными являются анализ затрат, анализ эффективности и оценка результатов. Правильная оценка экономической эффективности позволяет повысить эффективность распределения экономических ресурсов в сфере здравоохранения и показать наиболее результативные методы лечения.

Ключевые слова: миогенный стоматологический синдром; гипертонус жевательных мышц; клинико-экономическая эффективность; миорелаксанты; ботулинический нейротропин.

Для цитирования: Сойхер М.И., Орлова О.Р., Сойхер М.Г., Мингазова Л.Р., Сойхер Е.М., Шершнева Д.В. Клинико-экономическое исследование эффективности ботулинотерапии при купировании миогенных стоматологических синдромов. Российский стоматологический журнал. 2017; 21 (6): 308-312. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-6-308-312>

Soyher M.I.¹, Orlova O.R.¹, Soyher M.G.², Mingazova L.R.², Soyher E.M.², Shershneva D.V.²

CLINICAL AND ECONOMIC STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF BOTULINUM THERAPY IN THE MANAGEMENT OF MYOGENIC DENTAL SYNDROMES

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow;

²Center for Interdisciplinary Stomatology and Neurology, 119146, Moscow

Describes a clinical and economic evaluation of the use of botulinum neuroprotein in comparison with standard therapy (muscle relaxants and splint-frames) for a period of 4 months. Cost-effectiveness analysis (CER) is a frequently used method of pharmacoeconomic analysis. Its major parts are cost analysis, effectiveness analysis and results estimation. Undertaking of each part effects the certainty of the final results. Correct estimation of cost-effectiveness analysis makes it possible to increase health care economical resources distribution effectiveness and shows the most effective and respectable treatment instruments. This issue reviews all parts of cost-effectiveness analysis and algorithms of decision making during results estimation.

Key words: myogenic dental syndrome; hypertonus of the masticatory muscles; clinical and economic efficiency; muscle relaxants; botulinum neuroprotein.

For citation: Soyher M.I., Orlova O.R., Soyher M.G., Mingazova L.R., Soyher E.M., Shershneva D.V. Clinical and economic study of the effectiveness of botulinum therapy in the management of myogenic dental syndromes. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2017; 21(6): 308-312. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-6-308-312>

For correspondence: Soyher Marina Ivanovna, PhD, E-mail: marina-soiher@yandex.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.07.17

Accepted 16.08.17

Актуальность

Учитывая высокую распространенность мышечной боли во всех возрастных группах, достигающую, по оценке многих исследователей, 65—75%, понятен интерес научных работников и практических врачей к данной проблеме [1].

Миогенный стоматологический синдром (МСС) объединяет ряд заболеваний, проявляющихся патологическими изменениями кранио-мандибулярной системы (миофасциальный болевой синдром лица, брук-

сизм, оромандибулярная дистония), в основе которых лежат нарушения функции жевательных мышц.

Особое место МСС занимает среди стоматологических заболеваний ввиду трудностей в диагностике и лечении [2], чрезвычайно разнообразной и сложной клинической картины, которые входят в компетенцию врачей разного профиля: стоматологов, неврологов, отоларингологов и психиатров [3].

В основе МСС лежит дискоординация функции (парафункция) жевательных мышц и как следствие — нарушение окклюзии и функции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и взаимного расположения элементов ВНЧС (головки и диска относительно суставного бугорка) [4, 5]. При наруше-

Для корреспонденции: Сойхер Марина Ивановна, канд. мед. наук, E-mail: marina-soiher@yandex.ru.

ниях мышечных функций решающую роль играют изменения сократительных процессов в мускулатуре, проявляющихся в виде гипертонусов. Это локальные болезненные зоны различной плотности и размеров. Чрезмерная продолжительная активность жевательных мышц приводит к гипертрофии, которая характеризуется увеличением силы и мышечной массы.

Полиэтиологичность и разнообразие проявлений миогенных стоматологических синдромов обуславливают определенные сложности при выборе методов лечения [6—8]. Цель лечения гипертонуса жевательных мышц — это релаксация и ликвидация мышечной боли [8, 9]. До сих пор нет общего мнения, какой метод лечения является наиболее оптимальным. Предлагаемые методы лечения, включая ортопедические, ортодонтические, хирургические, физиотерапевтические, не всегда обоснованы; их эффективность, без учёта воздействий на различные механизмы и этапы патогенеза невысока и непродолжительна, частота рецидивов достигает 50—80% [10]. Традиционно используемые методики, направленные на мышечную релаксацию с использованием шины, не рассчитаны на длительное время, а при начале ортодонтического лечения исключаются в связи с технологическими сложностями ношения шины. Фармакологические препараты (миорелаксанты) малорезультативны и вызывают системные побочные эффекты [10].

Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), антиконвульсанты и транквилизаторы неоправданно широко назначаются пациентам с миогенным стоматологическим болевым синдромом, что приводит к хронизации заболевания, ухудшает его течение и может вызвать развитие лекарственного абзуса [11, 12]. Для их купирования необходимы новые, экономически обоснованные фармацевтические и медицинские технологии [13—15]. За последние десятилетия накоплен достаточно большой экспериментальный и клинический опыт применения ботулинического нейротоксина в лечении миогенного болевого синдрома [16—18]. Это послужило толчком для развития принципиально нового направления использования ботулинического нейротоксина в стоматологии при лечении миогенного стоматологического синдрома [19].

Механизм действия токсина ботулина типа А (БТА) заключается в блокаде выделения ацетилхолина из пресинаптической мембраны путём связывания транспортного белка SNAP-25. Процесс диффузии, связывания с пресинаптической терминалью и блокады транспортного белка занимает от 1 до 3 сут, эффект миорелаксации и анальгезии начинает проявляться через несколько дней после инъекции ботулинического нейротоксина в мышцы. Возникшая функциональная денервация мышц способствует развитию дополнительных отростков аксона, которые впоследствии формируют новые нервно-мышечные синапсы [9, 19, 20], способствуя восстановлению мышечного сокращения.

Применение БТА основано на следующих положениях.

1. БТА дает возможность продолжительной мышечной релаксации, что позволяет разорвать порочный круг мышечного напряжения и боли, а также ликвидировать компрессию нерва напряжённой мышцей в случаях её наличия;

2. Важными преимуществами лечения БТА являются его локальный, предсказуемый, дозозависимый эффект и низкий риск системных побочных явлений.

Постоянный рост числа больных с МСС, а также значительная стоимость и при этом низкая эффективность стоматологической реабилитации обуславливают необходимость фармако-экономического анализа проводимой миорелаксирующей терапии с применением зарегистрированных в России препаратов ботулинического нейротоксина типа А с целью снижения затрат и оптимизации плана лечения.

Цель данного исследования — проведение клинико-экономической оценки применения ботулинического нейротоксина по сравнению со стандартной терапией (миорелаксанты и миорелаксационная шина) за период 4 мес. Срок исследования обусловлен средней продолжительностью миорелаксационного действия ботулинического нейротоксина.

Материал и методы

Исследование выполняли поэтапно. На первом этапе проведён информационный поиск и изучен международный и национальный опыт лечения миогенного болевого синдрома, на втором этапе проанализирована клиническая эффективность аспектов лечения, на третьем — оценены прямые медицинские затраты, на четвёртом — сравнительный фармакоэкономический анализ таких показателей: «затраты», «затраты—эффективность», «полезность» лечения.

Ретроспективное исследование включало 126 историй болезней пациентов с диагнозами: миофасциальный болевой синдром (34%), бруксизм (34%), оромандибулярная дистония (18%). Средний возраст составил 42 года. По половому признаку мужчины 24%, женщины 76% (рис. 1).

Критерии включения:

1. Только инъекции ботулинического нейротоксина

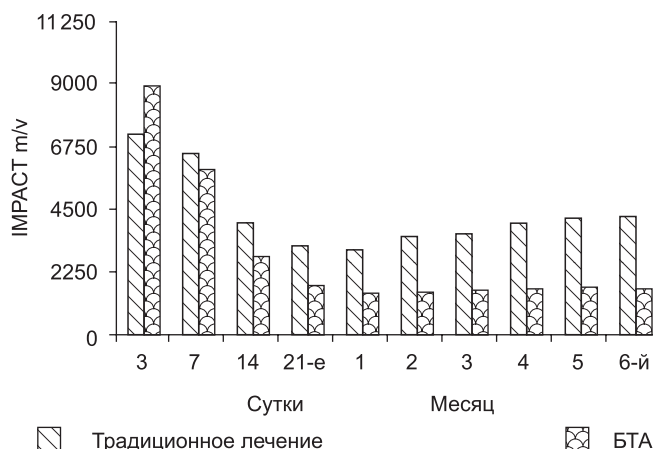


Рис. 1. Сравнительная динамика длительности миорелаксирующего эффекта.

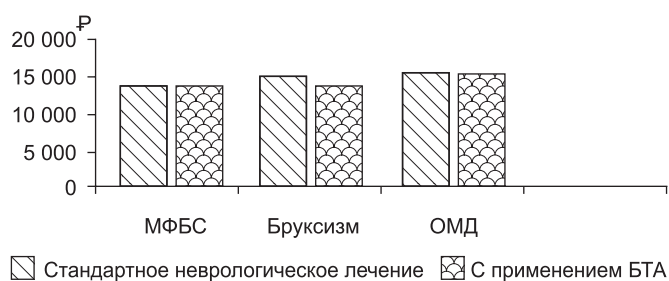


Рис. 2. Расчёт прямых затрат на терапию препаратами сравнения.

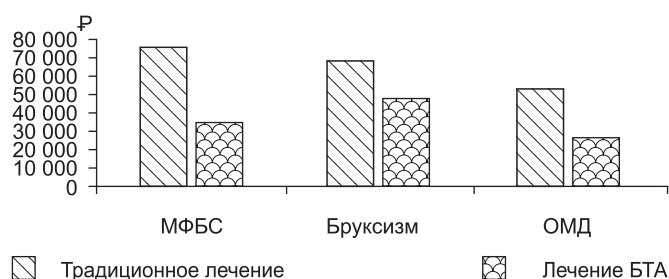


Рис. 3. Затраты на единицу «полезности» лечения (CER).

теина, который вводился в одни и те же мышцы (*m. masseter*, *m. temporalis*); общая суммарная доза для препаратов Ботокс, Лантокс, Релатокс составила 100 Ед., Диспорт 300 Ед.

2. Только стандартное неврологическое лечение.

3. Данные пальпации *m. masseter*, *m. temporalis* до начала лечения, через 3, 7, 14, 21 день и один раз в месяц на протяжении 4 мес.

4. Данные поверхностной электромиографии до начала лечения, через 3, 7, 14, 21 день и один раз в месяц на протяжении 4 мес.

Критерии исключения:

1. Пациенты получали миорелаксанты и инъекции ботулинического нейротоксиона одновременно.

Для оценки клинической эффективности (длительность удержания миорелаксирующего эффекта и отсутствие боли) под контролем поверхностной электромиографии пациенты разделены на 2 группы:

— 1-я группа ($n = 57$) — пациенты получали традиционное лечение с использованием миорелаксантов (мидокалм или сирдалуд), НПВС, антидепрессанты и миорелаксирующей шины.

— 2-я группа ($n = 69$) — пациентам проведены инъекции ботулинического нейротоксиона (*m. masseter*, *m. temporalis*).

Для оценки фармакоэкономической эффективности использовали следующие методы: анализ затрат, анализ эффективности затрат, анализ «полезности» ценности лечения.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценку осуществляли на основании данных предельно отпускных цен производителя на лекарственные препараты.

Анализ стоимости медицинских препаратов (прямых затрат), необходимых для осуществления лече-

ния и достижения лечебного эффекта, рассчитывали в рамках одного курса лечения с достигнутым эффектом, равным 4 мес. Для сравнения двух методов лечения для каждой нозологической группы в зависимости от клинических проявлений дисфункции жевательных мышц и выраженности болевого синдрома рассчитывали прямые медицинские затраты на лечение: стоимость основной фармакотерапии, стоимость введения ботулинического нейротоксиона, стоимость миорелаксирующей шины. Расчёт прямых затрат на терапию препаратами сравнения учитывал только стоимость препаратов сравнения и не учитывал другие прямые затраты — мероприятия, направленные на диагностику и контроль лечения.

Анализ эффективности затрат (*cost-effectiveness analysis CER*). Это метод фармакоэкономического анализа, суть которого состоит в определении соотношения количества денежных средств, затраченных на использование лекарственного препарата или изделия медицинского назначения, к полученному в результате ее применения эффекту [21].

В результате сведений о терапии ботулиническим нейротоксином и выборе чётких критериев отбора клинических исследований получены данные, позволяющие наиболее объективно сравнить клинико-экономическую эффективность терапии с использованием ботулинического нейротоксиона и стандартной терапии.

Результаты исследования

1. Клиническая эффективность.

Клинические данные пациентов 2-й группы показали, что положительная динамика состояния пациентов — снижение интенсивности боли, увеличение объёма активных движений нижней челюсти, увеличение открывания рта и восстановление функции жевания отмечались в среднем на 7—14-й дни после инъекции. Максимальный же эффект достигался в среднем на 21—30-й день после инъекции. Отмечалось восстановление плотности мышечной ткани, практически нивелировался триггерный феномен. Через 4 мес не было рецидива со стороны исследуемых мышц.

Особый интерес представляет динамика ЭМГ-изменений при проведении поверхностной электромиографии во 2-й группе, получавшей лечение ботулиническим нейротоксином. Уже на 3-и сутки выявлено достоверное снижение суммарного биопотенциала исследуемых мышц с 8900 mV (норма 2500 mV) до 5600 mV и дальнейшее падение в течение 14 дней. Динамический контроль на протяжении 4 мес (1 раз в месяц проводилось ЭМГ-исследование) достоверно показал длительность удержания миорелаксирующего эффекта (рис. 2).

Клинические данные пациентов 1-й группы, получавших стандартное неврологическое лечение, показали, что эффект был непродолжительным или отсутствовал. Электромиографическое исследование выявило, что на фоне данной терапии происходило снижение суммарного биопотенциала исследуемых мышц на 10—14-й день, а к концу 28—30-х суток данный показатель возрастал до прежних величин.

Миорелаксирующий эффект был, но не столь выраженный по сравнению с группой пациентов, которые получали инъекции ботулинического нейротропина в жевательные мышцы.

Анализ побочных эффектов у пациентов 1-й группы показал, что в 32% случаев пациенты отмечали повышенную утомляемость, 60% мышечную слабость, 27% слабость и вялость, 10% головокружение, что существенно отражалось на социальной активности (рис. 3).

У пациентов 2-й группы таких побочных эффектов, как у пациентов 1-й группы, не наблюдалось в связи с особенностью локальности механизма действия препарата и отсутствия системного характера.

Анализ эффективности затрат (*cost-effectiveness analysis CER*). Расчёт прямых затрат на терапию препаратами сравнения показал незначительную разницу (см. рис. 2).

Сравнительный анализ «затраты—эффективность» двух методов лечения показал, что затраты на использование ботулинического нейротропина ниже, а эффективность выше по сравнению с традиционным неврологическим лечением (рис. 3).

Коэффициент «полезности лечения» при использовании ботулинического нейротропина в 2 раза выше по сравнению со стандартным неврологическим лечением.

Выводы

1. На основе данных литературы собран и структурирован материал, содержащий информацию об эффективности, безопасности схем терапии МСС с применением ботулинического нейротропина и стандартной терапии без использования БТА.

На основе обобщённых данных и материалов по методологии фармакоэкономического анализа выбраны преимущественные для данного исследования методики: анализ «затрат», анализ «затраты—эффективность», анализ «полезности» лечения при терапии МСС в течение 4 мес.

2. Анализ «затраты—эффективность» показал, что ботулинический нейротропин имеет более предпочтительные коэффициенты «затраты—эффективность» при более высокой эффективности по сравнению со стандартной терапией, что делает его доминирующей альтернативой.

3. Интеграция результатов проведённого фармакоэкономического анализа помогает обосновать предпочтительный выбор в пользу ботулинического нейротропина при терапии МСС.

4. Анализ эффективности лечения показал, что проведённое исследование продемонстрировало положительное действие БТА на электромиографические характеристики, отражающие функциональное состояние мускулатуры лица, а хороший клинический эффект облегчил состояние пациентов и позволил не применять в течение всего периода каких-либо медикаментозных препаратов. Мышечная релаксация и снижение интенсивности боли, которые возникают в результате инъекций БТА приводят к тому, что увеличиваются объём активных движений жевательного аппарата, активность и скорость выполняемых жва-

тельных движений. В результате разрывается порочный круг «спазм—боль—спазм», формируется нормальный двигательный стереотип движения нижней челюсти.

Используя инъекции ботулинического нейротропина, мы не наблюдали тех негативных реакций, которые имели место при применении традиционных методов (амитриптилин, транквилизаторы, анальгетики и т. д.). С другой стороны, терапевтический эффект при использовании ботулинического токсина наступал значительно раньше, уже к концу второй недели лечения, и, как показали электромиографические исследования и наблюдения в катамнезе, длительность ремиссии могла быть даже больше, чем при назначении ранее разработанной терапии. Наблюдаемые нами изменения, которые произошли в результате инъекций ботулинического нейротропина, позволят в дальнейшем более объективно и дифференцированно подходить к выбору патогенетически оправданной терапии для каждого конкретного пациента с прогнозированием результатов лечения.

Таким образом, с точки зрения клинико-экономического анализа терапия миогенного стоматологического синдрома ботулиническим нейротропином предпочтительна к применению, так как позволяет снизить болевой синдром на фоне выраженного миорелаксационного действия на протяжении 4 мес, без побочных эффектов при незначительной разнице затрат по сравнению со стандартной терапией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тардов М.В. Миофасциальный синдром: происхождение, проявления, принципы лечения (обзор литературы). *Трудный пациент*. 2014; 11(12): 36—40.
2. Slavicek G., Soikher M.G., Soikher M.I., Röthele R., Selke I., Stolbovaya I., Mingazova L., Orlova O. Interdisciplinary approach to temporomandibular disorder: a case report (Part 1: the initial therapy). *J. Stomatol. Occlus. Med.* 2010; 3: 129—39
3. Мингазова Л.Р., Орлова О.Р., Рунова Г.С., Козонова И.Т., Сойхер М.Г., Сойхер М.И. Сенсорные расстройства в области лица и полости рта, возникшие после стоматологических манипуляций. *Материалы 14-й Российской научно-практической конференции «Нейропатическая боль»*. 2008; 15(1/2): 55.
4. Алексеева В.М., Орлова О.Р., Шамшурина Н.Г. Экономический анализ эффективности альтернативных методов медицинской помощи (на примере лечения фокальной дистонии). *Здравоохранение*. 2001; 3: 19—26.
5. Трезубов В.Н., Щербиков А.С., Мишнев Л.М. Ортопедическая стоматология. Пропедевтика и основы частного курса: учеб. для мед. вузов / под ред. проф. В.Н. Трезубова. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
6. Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Соколова М.О., Вейн А.М. Миофасциальный болевой синдром лица: патогенез и комплексное лечение с применением миофункционального трейнера и антидепрессанта Феварина (флувоксамина). *Тезисы докладов Российской научно-практической конференции «Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли»*. Нижний Новгород: 2003; 112—3.
7. Силян А.В., Синецкая Т.М., Семелева Е.И., Бутова А.В. Особенности морфологии латеральных крыловидных мышц у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов по данным МРТ. *Институт стоматологии*. 2015; 2: 44—5.

8. Соихер М.Г., Соихер М.И., Ураков А.Л., Решетников А.П. Экспертиза гипертоноса жевательных мышц у живых людей. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2013; 52(2): 13—6.
9. Орлова О.Р., Соихер М.И., Соихер М.Г., Мингазова Л.Р. Гипертонус жевательных мышц и ботулинический токсин типа А (Лантокс) в стоматологической практике. *Врач*. 2009; 9: 13—7.
10. Suvinen T.I., Reade P.C., Sundén B., Gerschman J.A., Koukounas E. Temporomandibular disorders Part I: a comparison of symptom profiles in Australian and Finnish patients. *J. Orofacial Pain*. 1997; 11: 58—66.
11. Шнайдер Н.А., Аргюхов И.П., Гуренова Е.В., Молгачев А.А., Назарова О.Ф. Диагностический менеджмент синдрома Костена: где мы сейчас? *Проблемы женского здоровья*. 2016; 11(3): 64—70.
12. Manfredini D. *Current concepts on temporomandibular disorders*. 2013; 343—63.
13. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Мингазова Л.Р., Орлова О.Р., Соихер М.И., Соихер М.Г. Комплексная реабилитация пациентов с эстетическими проблемами в области лица (с применением ботулинического токсина тип А Лантокс). *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология: научно-практический журнал*. 2008; 5: 53—8.
14. Орлова О.Р., Батышева Т.Т., Котляров В.В. и др. Применение препарата «Диспорт» (ботулинический токсин типа А) для лечения локального мышечного гипертонуса при фокальных дистониях, спастичности и других мышечно-тонических синдромах (медицинская технология). ФС №2011/447 от 27.12.2011 г.
15. Орлова О.Р., Яхно Н.Н., Никитин С.С., и др. Лечение миофасциальных болевых синдромов препаратом «Лантокс» (медицинская технология). ФС №2008/287 от 30.12.2008.
16. *Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание* / под ред. С.Л. Тимербаевой. М.: Практическая медицина; 2014: 293—304.
17. Gurda-Nardini L., Manfredini D., Salmone M., Solmoso L., Tonello S., Ferrato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Grano*. 2008; 26: 126—35.
18. Orlova O., Soikher M.I., Soikher M.G., Mingazova L., Kotlyrov V., Slavicek G. Therapeutic application of Botulinum Toxin A in patients with local muscle dystonia and oral dyskinesia. *J. Stomatol. Occlusion Med*. 2010; 3: 23—8.
19. Jankovic J., Hallett M. et al. *Therapy with botulinum toxin*. N.-Y.: Marcel Dekker; 1994.
20. Dressler D. *Botulinum Toxin Therapy*. N.-Y.: Thieme; 2000.
21. Ягудин Р.И., Куликов А.Ю., Метелки И.А. Методология анализа «затраты—эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012; 4(5): 3—7.
- example of treatment of focal dystonia). *Zdravookhranenie*. 2001; 3: 19—26. (in Russian)
5. Trezubov V.N., Shcherbakov A.S., Mishnev L.M. Orthopedic stomatology. Propedeutics and the foundations of a private course: textbook for medical schools. / Ed. prof. V.N. Trezubova. 4 th ed., Rev. and additional. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (in Russian)
6. Orlova O.R., Mingazova L.R., Sokolova M.O., Vein A.M. Myofascial pain syndrome of the face: pathogenesis and complex treatment with the use of myofunctional trainer and antidepressant Fevarina (fluvoxamine). *Tezisy докладov Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Klinicheskie i teoreticheskie aspekty ostroy i khronicheskoy boli»*. Nizhniy Novgorod: 2003; 112—3. (in Russian)
7. Silin A.V., Sinitina T.M., Semeleva E.I., Butova A.V. Peculiarities of the morphology of lateral pterygoid muscles in patients with musculo-articular dysfunction of temporomandibular joints according to MRI. *Institut stomatologii*. 2015; 2: 44—5. (in Russian)
8. Soikher M.I., Soikher M.G., Urakov A.L., Reshetnikov A.P. Examination of hyper-tonus of chewing muscles in living people. *Problemy ekspertizy v meditsine*. 2013; 52(2): 13—6. (in Russian)
9. Orlova O.R., Soyher M.I., Soyher M.G., Mingazova L.R. Hypertonus of chewing muscles and botulinum toxin type A (Lantox) in dental practice. *Vrach*. 2009; 9: 13—7. (in Russian)
10. Suvinen T.I., Reade P.C., Sundén B., Gerschman J.A., Koukounas E. Temporomandibular disorders Part I: a comparison of symptom profiles in Australian and Finnish patients. *J. Orofacial Pain*. 1997; 11: 58—66.
11. Schneider N.A., Artyukhov I.P., Gurenova E.V., Molgachev A.A., Nazarova O.F. Diagnostic management of Kosten's syndrome: where are we now? *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2016; 11(3): 64—70. (in Russian)
12. Manfredini D. *Current concepts on temporomandibular disorders*. 2013; 343—63.
13. Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Mingazova L.R., Orlova O.R., Soyher M.I., Soyher M.G. Complex rehabilitation of patients with aesthetic problems O.R in the face (using botulinum toxin type A Lantox). *Ekspperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2008; 5: 53—8. (in Russian)
14. Orlova O.R., Batisheva T.T., Kotlyarov V.V. et al. *The use of the drug «Dysport» (botulinum toxin type A) for the treatment of local muscular hypertensions with focal dystonias, spasticity and other musculo-tonic syndromes (medical technology)* FS №2011/447 27.12.2011. (in Russian)
15. Orlova O.R., Yakhno N.N., Nikitin S.S. et al. *Treatment of myofascial pain syndromes with Lantox (medical technology)* FS №2008/287 30.12.2008. (in Russian)
16. *ABC of botulinum therapy: scientific and practical publication*. Ed. S.L. Timerbaeva. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014: 293—304. (in Russian)
17. Gurda-Nardini L., Manfredini D., Salmone M., Solmoso L., Tonello S., Ferrato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Grano*. 2008; 26: 126—35.
18. Orlova O., Soikher M.I., Soikher M.G., Mingazova L., Kotlyrov V., Slavicek G. Therapeutic application of Botulinum Toxin A in patients with local muscle dystonia and oral dyskinesia. *J. Stomatol. Occlusion Med*. 2010; 3: 23—8.
19. Jankovic J., Hallett M. et al. *Therapy with botulinum toxin*. N.-Y.: Marcel Dekker; 1994.
20. Dressler D. *Botulinum Toxin Therapy*. N.-Y.: Thieme; 2000.
21. Yagudin R.I., Kulikov A.Yu., Metelki I.A. The methodology of the «cost-effectiveness» analysis in carrying out pharmacoeconomic studies. *Farmakoekonomika*. 2012; 4(5): 3—7. (in Russian)

Поступила 17.07.17

Принята в печать 16.08.16