

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Иволгин А.Ф.¹, Авсейцева Т.Ю.¹, Куренков А.Л.², Артеменко А.Р.³, Мазур А.С.⁴

Лечение сialорей у взрослых и детей с применением ботулинического токсина типа А

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, 143003, Красногорск, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Россия

Сialорея является частым состоянием при различных заболеваниях, встречающихся в неврологической практике среди взрослых пациентов и детей. Избыточное накопление слюны в ротовой полости и выделение её за пределы полости рта является сложной медицинской проблемой, часто вызывает осложнения основного заболевания и требует самостоятельного лечения. Выраженное слюнотечение приводит к состояниям, значительно ограничивающим социализацию пациента, усложняет уход за ним и ложится дополнительным экономическим бременем на членов семьи пациента. Спектр лечебных стратегий, направленных на уменьшение или устранение сialорей, весьма широк и включает в себя когнитивно-поведенческую терапию, медикаментозное лечение, инъекции ботулинического токсина и хирургическое вмешательство. В основе выбора доступного варианта лечения сialорей — тяжесть основного заболевания, результаты оценки степени выраженности накопления слюны в ротовой полости. Лекарственная терапия, а также хирургические методы лечения часто сопровождаются нежелательными явлениями. Современным и безопасным методом лечения с наименьшим количеством побочных эффектов является введение ботулинического токсина типа А в околоушные и подчелюстные слюнные железы. Отсутствие сложностей в использовании данного метода лечения позволяет рекомендовать его в рутинной лечебной практике невролога, обученного введению ботулотоксинов. В статье представлен обзор мировой литературы за последние 20 лет, а также стандартная схема применения ботулинического токсина типа А (инкоботулотоксина) для лечения сialорей у взрослых и детей с обоснованием применения препарата под обязательным ультразвуковым контролем и при некоторых заболеваниях под анестезией.

Ключевые слова: сialорея; ботулинический токсин типа А; инкоботулотоксин А; инсульт; болезнь Паркинсона; детский церебральный паралич; шкалы

Для цитирования: Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю., Куренков А.Л., Артеменко А.Р., Мазур А.С. Лечение сialорей у взрослых и детей с применением ботулинического токсина типа А. *Неврологический журнал им. Л. О. Бадаляна*. 2023; 4(4): 200–207.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-200-207>

<https://elibrary.ru/zklmna>

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович, д.м.н., врач-невролог, заведующий лабораторией нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Участие авторов:

Иволгин А.Ф. концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Авсейцева Т.Ю. написание текста;

Куренков А.Л. концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Артеменко А.Р. написание текста, редактирование;

Мазур А.С. написание текста, редактирование.

Все авторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 23.08.2023

Принята к печати 30.09.2023

Опубликована 28.12.2023

Aleksandr F. Ivolgin¹, Tatyana Y. Avseitseva¹, Alexey L. Kurenkov², Ada R. Artemenko³, Andrey S. Mazur⁴

Treatment of sialorrhea in adults and children using botulinum toxin type A

¹National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, 143003, Russian Federation;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation;

⁴Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation

Sialorrhea is a common condition in various diseases that occur in neurological practice among adult patients and children. Excessive accumulation of saliva in the oral cavity and its release outside the oral cavity is a complex medical problem that often leads to complications of the underlying disease and requires independent treatment. Severe drooling leads to conditions that significantly limit the patient's socialization, complicates his care, and places an additional economic burden on the patient's family members. The range of treatment strategies aimed at reducing or eliminating sialorrhea is very wide and includes cognitive behavioral therapy, medication, botulinum toxin injections, and surgery. The choice of an available treatment option for sialorrhea is based on the severity of the underlying disease and the results of assessing the severity of saliva accumulation in the oral cavity. Drug therapy, as well as surgical treatments, are often accompanied by adverse events. A modern and safe method of treatment, with the fewest side effects, is the injection of botulinum toxin type A into the parotid and submandibular salivary glands. The absence of difficulties in using this treatment method allows it being recommended in routine medical practice by a neurologist trained in the administration of botulinum toxins. The article presents a review of the world literature over the past twenty years, as well as a standard scheme for the use of botulinum toxin type A (incobotulinumtoxinA) for the treatment of sialorrhea in adults and children, with justification for the use of the drug under mandatory ultrasound control and certain diseases under anesthesia.

Keywords: sialorrhea; botulinum toxin type A; incobotulinumtoxinA; stroke; Parkinson's disease; infantile cerebral palsy; scales

For citation: Ivolgin A.F., Avseitseva T.Y., Kurenkov A.L., Artemenko A.R., Mazur A.S. Treatment of sialorrhea in adults and children using botulinum toxin type A. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2023; 4(4): 200–207. (In Russ.)

https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-200-207

https://elibrary.ru/zklmna

For correspondence: Alexey L. Kurenkov, MD, PhD, DSci., Neurologist, Head of the Laboratory of Nervous Diseases of the Center for Child Psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Information about authors:

Ivolgin A.F., <https://orcid.org/0000-0002-8849-680X>

Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Avseitseva T.Y., <https://orcid.org/0000-0001-7596-4072>

Artemenko A.R., <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

Mazur A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Contribution:

Ivolgin A.F., concept and design of the review, writing the text, editing;

Avseitseva T.Y., writing the text;

Kurenkov A.L., concept and design of the review, writing the text, editing;

Artemenko A.R., writing the text, editing;

Mazur A.S., writing the text, editing;

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: August 23, 2023

Accepted: September 30, 2023

Published: December 28, 2023

Введение

Термин «сиалорея» объединяет состояния, когда отмечается избыточное накопление слюны в ротовой полости и выделение её за пределы полости рта [1]. Во взрослом состоянии сиалорея является следствием различных нарушений (избыточная продукция слюны, дискоординация механизмов контроля перемещения слюны в полости рта или нарушения глотания). У детей причиной сиалореи может быть как избыточная продукция слюны (идиопатическая или вследствие гиперкинетических движений периоральной мускулатуры, как например, при гиперкинетической форме детского церебрального паралича), так и нарушения сглатывания слюны при произвольном или пищевом стимуле.

Сиалорея — это сложная медицинская проблема, приводящая к большим потерям слюны и вызывающая кашель, удушье, рвоту, инфекции кожи в уголках рта или повышенный риск респираторных заболеваний и пневмонии, если слюна попадает в дыхательные пути. Пациенты, страдающие обильным слюнотечением, обычно испытывают сложности артикуляции речи и глотания, имеют несвежее дыхание, мацерацию и инфицирование периоральной области, загрязнение одежды, постельного белья, предметов быта. Психологически обильное слюнотечение отрицательно влияет на социальные аспекты жизни пациентов и членов их семей — приводит к социальной изоляции пациента, развитию выраженной дезадаптации. Консенсусное

руководство Европейской федерации неврологических обществ признало, что потеря коммуникативных навыков пациентами в результате сialорей при нейродегенеративном поражении головного мозга может приводить к эмоциональной и интеллектуальной изоляции как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход [2]. Семья пациента самостоятельно несёт дополнительные финансовые траты из-за загрязнения и порчи одежды, уборки и необходимости очищения от слюны игрушек, книг, тетрадей, мебели, телефонов, планшетов и т.д. Таким образом проблема не ограничивается только одним пациентом, но и тяжким бременем ложится на близких и ухаживающих лиц, приводя к снижению качества жизни самого пациента и всех членов семьи.

Причины сialорей и распространённость заболевания

Сialорея является частым состоянием при различных заболеваниях, встречающихся в неврологической практике среди взрослых пациентов, и требует самостоятельного лечения. Распространённость в среднем составляет 30–60%, а при болезни Паркинсона — до 75% [3].

Среди основных причин патологической сialорей у взрослых выделяют [4]:

- состояние после перенесённого инсульта;
- паркинсонизм;
- боковой амиотрофический склероз;
- черепно-мозговые травмы;
- другие тяжёлые неврологические и психиатрические заболевания.

Слюнотечение после инсульта может быть вызвано гиперпродукцией слюны или недостаточной её утилизацией. У пациентов после инсульта чаще всего сialорея возникает в результате дисфагии. Нейрогенная дисфагия в острый период инсульта возникает у 25–65% больных, при этом смертность среди пациентов с постинсультной дисфагией варьирует от 20 до 24%, в том числе вследствие лёгочной аспирации — наиболее грозного осложнения сialорей [5].

Ещё одной частой причиной гиперсаливации и сialорей является болезнь Паркинсона (паркинсонизм). Сialорея или «капающая слюна» — частая жалоба как при раннем паркинсонизме [6], так и на его поздних стадиях [7]. Показатели распространённости слюнотечения варьируют от 32% до 74% в зависимости от используемого определения, при совокупном уровне распространённости 56%. Помимо вегетативной дисфункции, когда первые морфологические изменения при болезни Паркинсона происходят в парасимпатических волокнах периферической вегетативной нервной системы, приводящей к гиперпродукции слюны, в далеко зашедших случаях заболевания присоединяются ротоглоточная дисфагия и моторные проявления, вследствие чего сialорея усиливается из-за невозможности удержания слюны в полости рта (гипомимия, непроизвольное открывание рта, ухудшение осанки или опущенная голова) [8].

При болезни двигательных нейронов дегенерация бульбарных нейронов вызывает слабость в ротово-лицевых и язычных мышцах, что может привести к трудностям с очисткой ротового секрета, возрастанию риска аспирационной пневмонии и, как следствие, увеличению частоты госпитализаций и сокращению продолжительности жизни пациентов данной группы. Неинвазивная искусственная вентиляция лёгких (НИВЛ) может продлить выживаемость пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, особенно у пациентов со спинальной формой заболевания, однако бульбарная недостаточность и наличие секретов в дыхательных путях могут снизить толерантность пациентов к НИВЛ [9].

До 44% пациентов с тяжёлыми черепно-мозговыми травмами и трахеостомией, поступающих в отделения реабилитации, испытывают проблемы с аспирацией слюны, что во многих случаях требует частого отсасывания слюны вручную (> 10 раз в день). Это требует дополнительных затрат времени на медицинский персонал, затрат на оборудование и долгосрочных затрат на койку в реабилитационном отделении [10].

В педиатрии проблема сialорей стоит не менее остро, т.к. в общей детской популяции до 0,6% детей имеют клинически значимую хроническую сialорею (ХС) [11]. А при детском церебральном параличе (ДЦП), одном из самых частых модельных неврологических заболеваний, частота сialорей может достигать 37–58% [12], а по данным недавнего системного обзора — 44% [13].

Несмотря на то, что основные симптомы ДЦП, в том числе сialорей, проявляются в раннем детстве, в большинстве случаев неврологический дефицит сохраняется на протяжении всей жизни. Распространённость ДЦП во всём мире составляет 2,0–2,5 на 1000 случаев [14]. Большинство пациентов с ДЦП имеют сходную продолжительность жизни, как и в основной популяции. У пациентов с тяжёлыми двигательными нарушениями — IV–V уровнями по оценке больших моторных функций продолжительность жизни существенно меньше [15], что обусловлено наличием сопутствующих симптомов, в том числе ХС, которая приводит к частым поперхиваниям, аспирационному синдрому и тяжёлым аспирационным пневмониям.

Имеется ограниченная информация о церебральном параличе во взрослом возрасте и сопутствующих потребностях взрослого пациента. В большинстве исследований набирают только детей и молодых людей с ДЦП. Так, данные Регистра церебрального паралича Северной Ирландии показали, что 22% детей испытывают чрезмерное слюноотделение, что чаще было связано с более серьёзными двигательными ограничениями и интеллектуальными нарушениями [16]. Видеоофлюороскопические исследования глотания у детей показали, что у таких пациентов может быть проблема беззвучной аспирации [17]. Хотя эти данные не могут быть непосредственно применены к взрослым пациентам с церебральным параличом, бремя дисфагии не перестаёт быть актуальным при переходе па-

пациента из детской во взрослую врачебную практику, распространяясь на взрослый возраст.

Сиалорея является серьёзной проблемой и при ряде других заболеваний [18]. Поражение мозга при тяжёлой черепно-мозговой травме и инсульте часто сопровождается развитием тяжёлой ХС, которая требует эффективного лечения. При большом спектре дегенеративных болезней центральной нервной системы также наблюдается ХС. Очень актуальна проблема сиалореи при ряде нервно-мышечных заболеваний. Особо стоит отметить пациентов со спинальной мышечной атрофией, где наличие тяжёлой сиалореи создаёт реальную опасность жизни ребёнка из-за развития бульбарных нарушений.

Наличие ХС у пациентов детского возраста с расстройствами аутистического спектра и умственной отсталостью является недооценённой проблемой, но безусловно она должна рассматриваться в континуме общей терапевтической стратегии.

Клиника и диагностика

Выделяют переднюю сиалорею, когда слюна вытекает из полости рта через нижнюю губу или угол рта, обычно это и привлекает внимание, и заднюю сиалорею, когда слюна вследствие нарушения нейромышечной регуляции и несовершенства рефлекторного акта глотания стекает по стенке глотки и может попадать в дыхательные пути [1]. Безусловно, своевременное выявление задней сиалореи, особенно при наличии дисфагии у пациента, является первоочередной медицинской проблемой у пациентов с неврологическими заболеваниями для предотвращения развития тяжёлых осложнений.

Сегодня используют два основных подхода для количественной оценки выраженности сиалореи [18, 19]: 1) применение специально разработанных шкал и опросников; 2) использование количественных и полуколичественных методов оценки избыточного слюнотечения.

В настоящее время предложено большое число шкал для оценки сиалореи, но ни одна из них не является универсальной. Одним из самых простых и удобных опросников для выявления сиалореи у взрослых пациентов является «Опросник для выявления сиалореи при болезни Паркинсона»¹ (раздел, посвящённый сиалорее), который состоит из 9 пунктов, что позволяет быстро и чётко актуализировать проблему. Оценить тяжесть и частоту сиалореи в условиях реальной клинической практики позволяет Шкала выраженности и частоты слюнотечения², которая состоит из двух подразделов и максимально проста в использовании. Шкала оценки степени слюнотечения³ также удобна для

быстрой оценки сиалореи у пациента и применима для тестирования пациента в динамике и на фоне лечения, состоит из 10 пунктов, ответ на каждый из которых ранжирован по 10 баллам. Шкала изменения общего впечатления об изменениях⁴ часто используется в клинических исследованиях по сиалорее и состоит из 7 пунктов. Несмотря на кажущуюся простоту, эта шкала позволяет объективно оценивать динамику состояния пациента на фоне лечения. Клиническая шкала оценки слюнотечения при болезни Паркинсона⁵ была специально разработана для оценки дискомфорта, связанного с сиалореей, у пациентов с болезнью Паркинсона.

В педиатрии наиболее часто применяется Шкала оценки степени слюнотечения и Шкала изменения общего впечатления об изменениях [20, 21]. Также может быть использована Модифицированная шкала оценки слюнотечения для учителя⁶.

Среди количественных методов оценки выраженности сиалореи наиболее достоверным и валидированным для применения у взрослых и детей (с 6 лет) является измерение скорости нестимулированного слюноотделения. Количество выделяемой слюны представляется в виде г/мин на основе расчёта среднего значения из 2 результатов измерений, которые проводятся на основании абсорбции слюны на специальные стоматологические тампоны, помещаемые в полость рта в область выхода протоков околоушной и подчелюстной желёз с двух сторон. В педиатрии также пользуются наиболее простым способом — подсчётом числа используемых «слюнявчиков» за сутки. В зависимости от поставленных задач также могут применяться и другие количественные методы, например расчёт коэффициента слюнотечения (Drooling Quotient), который рассчитывается при наблюдении за ребёнком вне периода кормления, оптимально через час после еды. Нужно убедиться, что во рту нет пищи. Ребёнок находится в положении сидя, и ему вытирают рот. Потом оценивают слюнотечение в течение 5 мин. Каждые 15 секунд наблюдают, не появилась ли слюна изо рта. Появление слюны оценивают в 1 балл, если слюны не отмечалось, то оценка составляет 0 баллов. Через каждые 15 секунд вытирают рот и проводят следующее наблюдение за 15 секунд. Всего получается 20 наблюдений. Для расчёта коэффициента слюнотечения общее число баллов делят на 20, а затем умножают на 100%. Можно повторить аналогичное наблюдение и расчёт коэффициента слюнотечения ещё за 5 минут, когда ребёнок максимально расслаблен, но также находится в положении сидя — можно читать ему книгу, предложить прослушивание спокойной музыки и просмотр мультфильма.

¹Drooling Severity and Frequency Scale. URL: <https://cde.nlm.nih.gov/formView?tinyId=QkPPfkrBFc>

²The Drooling Impact Scale. URL: <https://depts.washington.edu/dbpeds/Screening%20Tools/The-Drooling-Impact-Scale.pdf>

³Global Impression of Change Scale. URL: <https://orofacialpain.org.uk/downloads/Patient%20data%20collection/After%20your%20treatment%20Outcome%20questionnaire%20PGIC%20scale.pdf>

⁴Global Impression of Change Scale. URL: <https://orofacialpain.org.uk/downloads/Patient%20data%20collection/After%20your%20treatment%20Outcome%20questionnaire%20PGIC%20scale.pdf>

⁵Sialorrhea Clinical Scale for PD. URL: <https://cde.nlm.nih.gov/formView?tinyId=71ZgUJBHYx>

⁶Modified Teacher's Drooling Scale. URL: <https://www.shropshirecommunityhealth.nhs.uk/content/doclib/13593.pdf>

Осложнения

Одни из первых осложнений при постоянно присутствующей сиалорее — водно-электролитные нарушения, связанные с обезвоживанием из-за потери жидкости, электролитов и белка со слюной [11]. Достаточно быстро присоединяется развитие периорального дерматита, а при выраженной сиалорее зачастую наблюдается страдание кожи рук, шеи и груди, что может дополнительно осложняться инфицированием. Если наблюдается так называемая задняя сиалорея, то у пациентов отмечаются частые поперхивания, возможны повторные аспирации слюны с развитием поражения лёгких (микроаспирационный синдром) и даже тяжёлые аспирационные пневмонии [22].

Подходы к терапии

Первоначальное лечение сиалореи у взрослых пациентов включает [4]:

1. Изменение образа жизни и когнитивно-поведенческую терапию — часто это невозможно у пациентов с прогрессирующими патологическими неврологическими состояниями.

2. Нефармакологическое лечение — требуется направление к специалистам (эрготерапевтам, физиотерапевтам, диетологам, логопедам и лингвистам), которые могут дать рекомендации по методам контроля или управления секрецией слюны.

3. Медикаментозная терапия антихолинэргическими препаратами (атропин, гликопиррония бромид, бензатропин и тропикамид), аппликация гиосциновых пластырей на дёсны.

4. Лучевая терапия низкими дозами слюнных желез (СЖ) — редко используемый вариант лечения и обычно применяется для пожилых пациентов, которые не могут выдержать операцию или переносить доступные лекарственные препараты.

5. Хирургическое вмешательство (удаление СЖ, операция по перевязке или перенаправлению протоков СЖ или прерывание парасимпатических нервов, идущих к СЖ) — операции деструктивны и необратимы, поэтому обычно используются в качестве последнего средства для пациентов.

В педиатрии в дополнение к перечисленным выше терапевтическим подходам часто применяются оральные моторные упражнения и оральная сенсомоторная терапия [23], а лучевая терапия и хирургические методы используются крайне редко.

Фармакологические методы лечения сиалореи с использованием пероральных препаратов могут приводить к значительному улучшению симптомов у пациентов, но развитие локальных и системных побочных эффектов, а также необходимость ежедневного многократного приёма препаратов создают значительные проблемы и ограничивают применение этого терапевтического подхода. Наибольшее опасение вызывают частые побочные эффекты антихолинэргических

препаратов, включая задержку мочи, нечёткое зрение, галлюцинации и спутанность сознания [24].

Необходимость и обоснование применения ботулинического нейротоксина типа А

Ботулинический нейротоксин типа А (БТА) при введении в СЖ избирательно связывается с холинэргическими нервными окончаниями и временно ингибирует высвобождение ацетилхолина, блокируя секрецию слюны. До недавнего времени инъекция БТА в СЖ в рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании 2016/2017 предлагалась в качестве специализированного лечения второй линии сиалореи при болезни двигательного нейрона⁷ и болезни Паркинсона⁸. Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование инкоботулотоксина А⁹ и римаботулотоксина В¹⁰ для лечения ХС у взрослых пациентов в США. В августе 2019 г. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании рекомендовал инкоботулотоксин А в качестве варианта лечения ХС, вызванной неврологическими заболеваниями, у взрослых¹¹.

В слепом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с неврологическими расстройствами наибольшее улучшение наблюдали при инъекции БТА большего количества СЖ [25]. Продолжительность эффекта после введения БТА колебалась от 2 до 5 мес в ретроспективном исследовании и рандомизированном клиническом исследовании [26]. Уменьшение частоты приёма является ключевым преимуществом лечения с использованием БТА по сравнению с пероральными антихолинэргическими препаратами, которые обычно принимают несколько раз в день. Лечение инъекциями препаратов ботулинического токсина обычно хорошо переносится, а побочные эффекты встречаются значительно реже, чем при лечении холинолитиками [27, 28]. Эти результаты показывают, что можно добиться значительной финансовой экономии.

Крупнейшим проспективным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым многоцентровым исследованием, завершённым в 2019 г., по при-

⁷ National Institute of Health and Clinical Excellence. Motor neurone disease: assessment and management. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG42>

⁸ National Institute of Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease in adults. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>

⁹ Merz Pharma. Xeomin full prescribing information (United States). Raleigh, NC; 2018. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=ccdc3aae-6e2d-4cd0-a51c-8375bfce9458&type=display>

¹⁰ US WorldMeds. Full Prescribing Information: MYOBLOC (rimabotulinumtoxinB) injection, for intramuscular or intraglandular use. US Food and Drug Administration; 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103846s190lbl.pdf#page=18

¹¹ National Institute of Health and Care Excellence. Final appraisal document: Xeomin (botulinum neurotoxin type A) for treating chronic sialorrhoea; 2019. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10296/documents/final-appraisal-determination-document>

менению БТА (инкоботулотоксин А в дозе 75 или 100 ЕД) для лечения сialорреи у пациентов с неврологическими расстройствами было исследование «SIAXI». Пациенты, получавшие двусторонние инъекции (околоушные и поднижнечелюстные железы; соотношение доз 3 : 2) 100 Ед инкоботулотоксина А, показали значительное снижение нестимулированной скорости слюноотделения в отношении к исходному уровню, по сравнению с плацебо, к 4-й неделе, с сохранением эффекта до 16-й недели [29]. В мае 2023 г. Минздравом России было одобрено новое показание для препарата инкоботулотоксина А (препарат ксеомин) — ХС у взрослых, что позволяет проводить эффективное и безопасное лечение ХС у взрослых пациентов с любой неврологической патологией.

У детей с ХС также было спланировано и проведено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование «SIPEXI» в параллельных группах с открытым периодом продления [30]. Это исследование показало высокую эффективность и безопасность ксеомина. На основании данных, полученных в исследовании «SIPEXI», Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в декабре 2020 г. предоставило разрешение на применение БТА (инкоботулотоксина А) в терапии ХС у детей и подростков в США. В начале 2021 г. Минздрав России одобрил новое показание для препарата инкоботулотоксин А (препарат ксеомин) — ХС у детей в возрасте от 2 до 18 лет, что открывает широкие возможности применения этого лекарственного средства для лечения избыточного слюнотечения у детей с различными нозологическими формами.

Применяя ксеомин у детей в рекомендованных дозах в зависимости от веса пациента (таблица) и схеме введения (инъекции в околоушную и поднижнечелюстную СЖ с двух сторон с распределением общей дозы 3 : 2, больше в околоушные железы), можно проводить эффективное и безопасное лечение, которое при повторных инъекциях может быть использовано для достижения долгосрочного улучшения при ХС у детей [31].

В период с апреля 2017 г. по апрель 2021 г. на базе отделения психоневрологии и психосоматической па-

тологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава России было проведено открытое исследование эффективности инкоботулотоксина А при ХС у детей с ДЦП. У большинства (79,1%) пациентов с ДЦП отмечалась высокая эффективность в снижении выраженности ХС, и этот эффект сохранялся в течение как минимум 3 мес [21].

Большое количество публикаций, посвящённых применению инъекций препаратов БТА при сialоррее у взрослых и детей, включает открытые исследования и многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые длительные клинические исследования с большим числом наблюдений, выполненные по всем критериям доказательной медицины с наивысшим уровнем доказательности, определяют приоритетность использования данного метода лечения с применением препарата ксеомина при ХС у пациентов с различной неврологической патологией.

Стандартной принятой методикой лечения сialорреи у взрослых с применением препарата ксеомина является введение в околоушные и подчелюстные железы 100 МЕ препарата после восстановления в 2 мл физиологического раствора. Распределение БТА — по 30 МЕ в каждую околоушную СЖ и по 20 МЕ препарата в каждую подчелюстную СЖ. С целью увеличения эффективной площади воздействия БТА введение осуществляется в две точки в каждой СЖ.

Обоснование применения БТА под ультразвуковым контролем и анестезией

Использование препаратов БТА для лечения ХС сопряжено с определёнными трудностями, т.к. нужно выполнить инъекции в 4 СЖ (околоушная и подчелюстная с двух сторон) [32, 33]. Выполнение инъекции возможно только при наличии в медицинском учреждении обученного врачебного персонала для проведения инъекций БТА. Одним из ключевых условий при проведении инъекций БТА при ХС является необходимость использования ультразвукового контроля. И хотя применение ультразвукового контроля увеличивает нагрузку на медицинский персонал при выполнении

Дозы инкоботулотоксина А (ксеомина) для инъекций в СЖ при ХС у детей старше 2 лет

Doses of incobotulinumtoxinA (Xeomin) for injection into the salivary glands in chronic sialorrhea in children older than 2 years

Масса тела, кг Body weight (BW), kg	Околоушная СЖ, каждая сторона Parotid gland, each side		Подчелюстная СЖ, каждая сторона Submandibular gland, each side		Суммарная доза (СЖ с двух сторон) Total dose, Units
	суммарная доза на одну железу, ЕД total dose per gland, Units	объём раствора, мл volume per injection, ml	суммарная доза на одну железу, ЕД total dose per gland, Units	объём раствора, мл volume per injection, ml	
12 ≤ BW < 15	6	0.24	4	0.16	20
15 ≤ BW < 19	9	0.36	6	0.24	30
19 ≤ BW < 23	12	0.48	8	0.32	40
23 ≤ BW < 27	15	0.60	10	0.40	50
27 ≤ BW < 30	18	0.72	12	0.48	60
BW ≥ 30	22.5	0.90	15	0.60	75

инъекции, тем не менее это необходимая дополнительная манипуляция, значительно повышающая точность введения БТА и эффективность лечения ХС и снижающая побочные эффекты от инъекции [34, 35].

В сложных случаях, особенно при церебральном параличе, в целях минимизации психологического дискомфорта и избегания болевых ощущений у пациента требуется проведение анестезиологического пособия — общая анестезия как наиболее эффективный метод обезболивания, позволяющий обеспечить обездвиженность пациента и возможность точной локализации СЖ для целевых инъекций. Выполнение инъекций БТА в СЖ без общей анестезии у пациентов, страдающих церебральным параличом, может быть ассоциировано с более низкой эффективностью вследствие неточного попадания в СЖ и более высокого процента нежелательных явлений из-за двигательной гиперактивности пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- Lakraj A.A., Moghimi N., Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013; 5(5): 1010–31. <https://doi.org/10.3390/toxins5051010>
- Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D., de Carvalho M., Chio A., Van Damme P., et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19(3): 360–75. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>
- Ruiz-Roca J.A., Pons-Fuster E., Lopez-Jornet P.J. Effectiveness of the botulinum toxin for treating sialorrhea in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin. Med.* 2019; 8(3): 317. <https://doi.org/10.3390/jcm8030317>
- Squires N., Wills A., Rowson J. The management of drooling in adults with neurological conditions. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012; 20(3): 171–6. <https://doi.org/10.1097/moo.0b013e32835328ec>
- Залялова З.А. Слюнотечение после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(1): 85–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171185-89> <https://elibrary.ru/xxdsrz>
- Malek N., Lawton M.A., Grosset K.A., Bajaj N., Barker R.A., Burn D.J., et al. Autonomic dysfunction in early Parkinson's disease: results from the United Kingdom tracking Parkinson's study. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2016; 4(4): 509–16. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12454>
- Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26(3): 399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
- Кошкарёв М.А., Иволгин А.Ф., Литвиненко И.В., Дыскин Д.Е. Возможности лечения тяжелых двигательных нарушений при впервые установленном диагнозе болезни Паркинсона. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2020; 1(1): 17–23. <https://elibrary.ru/oqefua>
- Vandenbergh N., Vallet A.E., Petitjean T., Le Cam P., Peysson S., Guérin C., et al. Absence of airway secretion accumulation predicts tolerance of noninvasive ventilation in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir. Care*. 2013; 58(9): 1424–32. <https://doi.org/10.4187/respcare.02103>
- Kang Y., Chun M.H., Lee S.J. Evaluation of salivary aspiration in brain-injured patients with tracheostomy. *Ann. Rehabil. Med.* 2013; 37(1): 96–102. <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.1.96>
- Fairhurst C.B., Cockerill H. Management of drooling in children. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2011; 96(1): 25–30. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.129478>
- Walshe M., Smith M., Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 11: CD008624. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008624.pub3>
- Speyer R., Cordier R., Kim J.H., Cocks N., Michou E., Wilkes-Gillan S. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2019; 61(11): 1249–58. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14316>
- McIntyre S., Goldsmith S., Webb A., Ehlinger V., Hollung S.J., McConnell K., et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2022; 64(12): 1494–506. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>
- Rosenthal M. Life expectancy and its adjustment in cerebral palsy with severe impairment: Are we doing this right? *Dev. Med. Child. Neurol.* 2022; 64(6): 709–14. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15120>
- Parkes J., Hill N., Platt M.J., Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2010; 52(12): 1113–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03765.x>
- Wright R.E., Wright F.R., Carson C.A. Videofluoroscopic assessment in children with severe cerebral palsy presenting with dysphagia. *Pediatr. Radiol.* 1996; 26(10): 720–2. <https://doi.org/10.1007/BF01383388>
- Sforza E., Onesimo R., Leoni C., Giorgio V., Proli F., Notaro F., et al. Drooling outcome measures in paediatric disability: a systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2022; 181(7): 2575–92. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04460-5>
- Nascimento D., Carmona J., Mestre T., Ferreira J.J., Guimarães I. Drooling rating scales in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021; 91: 173–80. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.09.012>
- Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., Бурсагова Б.И., Намазова-Баранова Л.С., Кузенкова Л.М. и др. Силоррея у пациентов с детским церебральным параличом: эффективность применения ботулинотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(4): 398–406. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1420> <https://elibrary.ru/umtznz>
- Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Бурсагова Б.И., Нежелская А.А., Артеменко А.Р. Применение IncobotulinumtoxinA для лечения силорреи у пациентов с детским церебральным параличом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13(4): 52–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-52-59> <https://elibrary.ru/xdxbts>
- Isaacson J., Patel S., Torres-Yaghi Y., Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's disease. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(11): 691. <https://doi.org/10.3390/toxins12110691>
- Novak I., Morgan C., Fahey M., Finch-Edmondson M., Galea C., Hines A., 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; 20(2): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
- McGeachan A.J., Hobson E.V., Al-Chalabi A., Stephenson J., Chandran S., Crawley F., et al. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2017; 18(1–2): 1–9. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1221433>
- Restivo D.A., Panebianco M., Casabona A., Lanza S., Marchese-Ragona R., Patti F., et al. Botulinum toxin A for sialorrhoea associated with neurological disorders: evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(2): 55. <https://doi.org/10.3390/toxins10020055>
- Banfi P., Ticozzi N., Lax A., Guidugli G.A., Nicolini A., Silani V. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir. Care*. 2015; 60(3): 446–54. <https://doi.org/10.4187/respcare.02856>
- Pellegrini A., Lunetta C., Ferraresi C., Tremolizzo L. Sialorrhoea: how to manage a frequent complication of motor neuron disease. *EMJ Neurol.* 2015; 3(1): 107–13. <https://doi.org/10.33590/emjneuro/10312710>
- Lagalla G., Millevolte M., Capecci M., Provinciali L., Ceravolo M.G. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J. Neurol.* 2009; 256(4): 563–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0085-1>
- Jost W.H., Friedman A., Michel O., Oehlwein C., Slawek J., Bogucki A., et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhoea. *Neurology*. 2019; 92(17): e1982–91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007368>
- Berweck S., Bonikowski M., Kim H., Althaus M., Flatau-Baqué B., Mueller D., et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhoea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021; 97(14): e1425–36. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012573>
- Jost W.H., Steffen A., Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxinA in the treatment of chronic sialorrhoea in pediatric patients. *Expert. Rev. Neurother.* 2021; 21(10): 1059–68. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1979959>
- Abboud W.A., Nadel S., Hassin-Baer S., Arad A., Dobriyan A., Yahalom R. Ultrasound-guided botulinum toxin injections into the salivary glands for the treatment of drooling. *Isr. Med. Assoc. J.* 2019; 21(2): 116–9.
- Jost W.H. The option of sonographic guidance in Botulinum toxin injection for drooling in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.*

- (Vienna). 2016; 123(1): 51–5. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1416-2>
34. Dogu O., Apaydin D., Sevim S., Talas D.U., Aral M. Ultrasound-guided versus ‘blind’ intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson’s disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; 106(2): 93–6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.10.012>
 35. Breheret R., Bizon A., Jeufroy C., Laccourreye L. Ultrasound-guided botulinum toxin injections for treatment of drooling. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2011; 128(5): 224–9. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.12.010>

REFERENCES

1. Lakraj A.A., Moghimi N., Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013; 5(5): 1010–31. <https://doi.org/10.3390/toxins5051010>
2. Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D., de Carvalho M., Chio A., Van Damme P., et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19(3): 360–75. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>
3. Ruiz-Roca J.A., Pons-Fuster E., Lopez-Jornet P.J. Effectiveness of the botulinum toxin for treating sialorrhea in patients with Parkinson’s disease: a systematic review. *Clin. Med.* 2019; 8(3): 317. <https://doi.org/10.3390/jcm8030317>
4. Squires N., Wills A., Rowson J. The management of drooling in adults with neurological conditions. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012; 20(3): 171–6. <https://doi.org/10.1097/moo.0b013e32835328ec>
5. Zalyalova Z.A. Salivation after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 2017; 117(1): 85–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171185-89> <https://elibrary.ru/xxdsrz> (in Russian)
6. Malek N., Lawton M.A., Grosset K.A., Bajaj N., Barker R.A., Burn D.J., et al. Autonomic dysfunction in early Parkinson’s disease: results from the United Kingdom tracking Parkinson’s study. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2016; 4(4): 509–16. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12454>
7. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 2011; 26(3): 399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
8. Koshkarev M.A., Ivolgin A.F., Litvinenko I.V., Dyskin D.E. Possibilities of treatment of severe motor disorders with the first established diagnosis of Parkinson’s disease. *Gospital’naya meditsina: nauka i praktika*. 2020; 1(1): 17–23. <https://elibrary.ru/oqefua> (in Russian)
9. Vandenbergh N., Vallet A.E., Petitjean T., Le Cam P., Peysson S., Guérin C., et al. Absence of airway secretion accumulation predicts results of noninvasive ventilation in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir. Care*. 2013; 58(9): 1424–32. <https://doi.org/10.4187/respcare.02103>
10. Kang Y., Chun M.H., Lee S.J. Evaluation of salivary aspiration in brain-injured patients with tracheostomy. *Ann. Rehabil. Med.* 2013; 37(1): 96–102. <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.1.96>
11. Fairhurst C.B., Cockerill H. Management of drooling in children. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2011; 96(1): 25–30. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.129478>
12. Walshe M., Smith M., Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 11: CD008624. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008624.pub3>
13. Speyer R., Cordier R., Kim J.H., Cocks N., Michou E., Wilkes-Gillan S. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2019; 61(11): 1249–58. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14316>
14. McIntyre S., Goldsmith S., Webb A., Ehlinger V., Hollung S.J., McConnell K., et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2022; 64(12): 1494–506. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>
15. Rosenthal M. Life expectancy and its adjustment in cerebral palsy with severe impairment: Are we doing this right? *Dev. Med. Child Neurol.* 2022; 64(6): 709–14. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15120>
16. Parkes J., Hill N., Platt M.J., Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010; 52(12): 1113–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03765.x>
17. Wright R.E., Wright F.R., Carson C.A. Videofluoroscopic assessment in children with severe cerebral palsy presenting with dysphagia. *Pediatr. Radiol.* 1996; 26(10): 720–2. <https://doi.org/10.1007/BF01383388>
18. Sforza E., Onesimo R., Leoni C., Giorgio V., Proli F., Notaro F., et al. Drooling outcome measures in paediatric disability: a systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2022; 181(7): 2575–92. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04460-5>
19. Nascimento D., Carmona J., Mestre T., Ferreira J.J., Guimarães I. Drooling rating scales in Parkinson’s disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021; 91: 173–80. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2021.09.012>
20. Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Karimova Kh.M., Bursagova B.I., Namazova-Baranova L.S., Kuzenkova L.M., et al. Drooling in patients with cerebral palsy: the effectiveness of botulinum toxin a treatment. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2015; 12(4): 398–406. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1420> <https://elibrary.ru/umtznz> (in Russian)
21. Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Chernikov V.V., Bursagova B.I., Nezhel’skaya A.A., Artemenko A.R. IncobotulinumtoxinA in the treatment of sialorrhea in patients with infantile cerebral palsy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021; 13(4): 52–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-52-59> <https://elibrary.ru/xdxbts> (in Russian)
22. Isaacson J., Patel S., Torres-Yaghi Y., Pagán F. Sialorrhea in Parkinson’s disease. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(11): 691. <https://doi.org/10.3390/toxins12110691>
23. Novak I., Morgan C., Fahey M., Finch-Edmondson M., Galea C., Hines A., 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; 20(2): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
24. McGeachan A.J., Hobson E.V., Al-Chalabi A., Stephenson J., Chandran S., Crawley F., et al. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2017; 18(1–2): 1–9. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1221433>
25. Restivo D.A., Panebianco M., Casabona A., Lanza S., Marchese-Ragona R., Patti F., et al. Botulinum toxin A for sialorrhoea associated with neurological disorders: evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(2): 55. <https://doi.org/10.3390/toxins10020055>
26. Banfi P., Ticozzi N., Lax A., Guidugli G.A., Nicolini A., Silani V. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir. Care*. 2015; 60(3): 446–54. <https://doi.org/10.4187/respcare.02856>
27. Pellegrini A., Lunetta C., Ferrarese C., Tremolizzo L. Sialorrhoea: how to manage a frequent complication of motor neuron disease. *EMJ Neurol.* 2015; 3(1): 107–13. <https://doi.org/10.33590/emjneuro/10312710>
28. Lagalla G., Millevolte M., Capecci M., Provinciali L., Ceravolo M.G. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson’s disease-related drooling. *J. Neurol.* 2009; 256(4): 563–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0085-1>
29. Jost W.H., Friedman A., Michel O., Oehlwein C., Slawek J., Bogucki A., et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology*. 2019; 92(17): e1982–91. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007368>
30. Berweck S., Bonikowski M., Kim H., Althaus M., Flatau-Baqué B., Mueller D., et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021; 97(14): e1425–36. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012573>
31. Jost W.H., Steffen A., Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxinA in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Expert. Rev. Neurother.* 2021; 21(10): 1059–68. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1979959>
32. Abboud W.A., Nadel S., Hassin-Baer S., Arad A., Dobriyan A., Yahalom R. Ultrasound-guided botulinum toxin injections into the salivary glands for the treatment of drooling. *Isr. Med. Assoc. J.* 2019; 21(2): 116–9.
33. Jost W.H. The option of sonographic guidance in Botulinum toxin injection for drooling in Parkinson’s disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2016; 123(1): 51–5. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1416-2>
34. Dogu O., Apaydin D., Sevim S., Talas D.U., Aral M. Ultrasound-guided versus ‘blind’ intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson’s disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; 106(2): 93–6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.10.012>
35. Breheret R., Bizon A., Jeufroy C., Laccourreye L. Ultrasound-guided botulinum toxin injections for treatment of drooling. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2011; 128(5): 224–9. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.12.010>